







Process for the preparation of coloured and fluorescent polysilicic acid particles

Patent number: EP1036763
Publication date: 2000-09-20
Inventor: GRUETTNER CORDULA DR RER NAT (DE);
RUDERSHAUSEN SANDRA DR RER NAT (DE);
TELLER JOACHIM DR RER NAT HABI (DE);
WESTPHAL FRITZ DIPL-PHYS (DE)
Applicant: MICROMOD PARTIKELTECHNOLOGIE G (DE)
Classification:
- **International:** C01B33/12; C09B63/00
- **European:** C09B63/00
Application number: EP19990102661 19990212
Priority number(s): EP19990102661 19990212

Also published as: EP1036763 (B1)**Cited documents:** US4948843
 XP002109628
 JP10104634
 JP10306226
 JP9328624
more >>**Abstract of EP1036763**

Preparation of monodispersed polysilicic acid particles is carried out by simultaneous or step-wise dosage of precursor materials tetra-alkoxy-silane and terminal silylated fluorescence dye (I) in hydrolysis medium of alcohol, ammonium and water. Preparation of monodispersed polysilicic acid particles comprises simultaneous or step-wise dosage of precursor materials tetraalkoxysilane and terminal silylated fluorescence dye of formula (I) in hydrolysis medium of alcohol, ammonium and water. R1-R3 = halo, alkyl, aryl, alkoxy or silyloxy; R4 = Q1(X)m(Y)nQ2; n, m = 0 or 1; Q1 = alkyl or 1-20 membered hetero analog; X = a functional sequence; Y = a bifunctional organic sequence with chain or ring structure connected with Q2; and Q2 = a fluorophore system or a color molecule which is structurally able to bind to Y or X or, if m and n are both 0, to Q1. An Independent claim is included for: (1) monodisperse, spherical polysilicic acid with an adjustable particle diameter of 0.05-10 micro m and a homogenous and high fluorescence or color density or intensity.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 1 036 763 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
05.12.2001 Patentblatt 2001/49

(51) Int Cl.7: C01B 33/12, C09B 63/00

(21) Anmeldenummer: 99102661.8

(22) Anmeldetag: 12.02.1999

(54) Verfahren zur Herstellung gefärbter und fluoreszenter Polykieselsäure-Partikel

Process for the preparation of coloured and fluorescent polysilicic acid particles

Procédé de préparation de particules d'acide polysilicique colorées et fluorescentes

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT CH DE DK FR GB LI

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
20.09.2000 Patentblatt 2000/38

(73) Patentinhaber: micromod Partikeltechnologie GmbH
18119 Rostock-Warnemünde (DE)

(72) Erfinder:

- Teller, Joachim Dr.rer.nat.habil.
18276 Mistorf (DE)
- Grüttner, Cordula Dr.rer.nat.
18273 Güstrow (DE)
- Rudershausen, Sandra Dr.rer.nat.
18057 Rostock (DE)
- Westphal, Fritz Dipl.-Phys.
18109 Rostock (DE)

(74) Vertreter: Schnick, Achim
Schnick & Fiebig Patentanwälte
Schonenfahrerstrasse 7
18057 Rostock (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
US-A- 4 948 843

- HOFACKER S ET AL: "Hybrid pigments via sol-gel processing" J SOL GEL SCI TECHNOL.; JOURNAL OF SOL-GEL SCIENCE AND TECHNOLOGY 1998 KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, DORDRECHT, NETHERLANDS, Bd. 13, Nr. 1-3, 1998, Seiten 479-484, XP002109628

- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 128, no. 25, 22. Juni 1998 (1998-06-22) Columbus, Ohio, US; abstract no. 315229, YAMADA KUNIKAZU ET AL.: "Colored silica fine particle, spacer using the particle for liquid crystal display device, and the display" XP002109629 & JP 10 104634 A (SEKISUI FINE CHEMICAL CO., LTD) 24. April 1998 (1998-04-24)
- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 099, no. 002, 26. Februar 1999 (1999-02-26) & JP 10 306226 A (SEKISUI FINECHEM CO LTD), 17. November 1998 (1998-11-17)
- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 098, no. 004, 31. März 1998 (1998-03-31) & JP 09 328624 A (NIPPON SHOKUBAI CO LTD), 22. Dezember 1997 (1997-12-22)
- SURATWALA T ET AL: "Photostability of silylated coumarin dyes in polyceram hosts" 8TH INTERNATIONAL WORKSHOP ON GLASSES AND CERAMICS FROM GELS, FARO, PORTUGAL, 18-22 SEPT. 1995, Bd. 8, Nr. 1-3, Seiten 973-978, XP002109656 Journal of Sol-Gel Science and Technology, 1997, Kluwer Academic Publishers, Netherlands ISSN: 0928-0707
- AVNIR D ET AL: "Organic fluorescent dyes trapped in silica and silica-titania thin films by the sol-gel method photophysical, film and cage properties" JOURNAL OF NON-CRYSTALLINE SOLIDS, 1 NOV. 1985, NETHERLANDS, Bd. 74, Nr. 2-3, Seiten 395-406, XP002109725 ISSN: 0022-3093

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 1 036 763 B1

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von monodispersen Polysiloxanen.
[0002] Für sphärische Polysiloxane-Partikel gibt es bereits eine Reihe von etablierten technischen Anwendungen.

So haben sich diverse Typen von kugelförmigen Polykieselsäure-Teilchen im Größenbereich von 10 bis 100 nm als Trägermaterial für chromatographische Verfahren und verwandte Trennprozesse bewährt. Im wissenschaftlich-technischen Gerätebau und in verschiedenen Anordnungen zur Kontrolle von Strömungsprozessen werden häufig monodisperse Polykieselsäure-Partikel mit Teilchendurchmessern im nm- und μm -Bereich verwendet. Silikatische Nanodisperse sind auch für verschiedene optische Anwendungen von Interesse. In jüngerer Zeit haben monodisperse sphärische Polykieselsäure-Partikel jedoch auch das gesteigerte Interesse weiterer Wissenschaftsdisziplinen und technischer Applikanten gefunden. Beispielsweise können derartige Partikel in unterschiedlichen Modifikationen in der Molekularbiologie zur Isolierung und Reinigung von Nukleinsäuren und Proteinen, in der Zellbiologie für Phagozytose-Untersuchungen, in der Klinischen Chemie als Bestandteil von diagnostischen Assays, in der Biochemie und Technischen Chemie als Festphasen für die Untersuchung vom Molecular Recognition-Phänomenen und heterogenkatalytischen Prozessen eingesetzt werden.

[0003] Die derzeit bekannten Verfahren zur Herstellung von monodispersen sphärischen Polykieselsäure-Partikeln basieren auf den Arbeiten von STÖBER et al. (J. Colloid & Interface Sci. 26, 62 (1968); 30, 568 (1969); US 3 634 588) und wurden nur exemplarisch weiterentwickelt (BOGUSH et al.: J. Colloid & Interface Sci. 142, 1 (1991); van BLAADEREN et al.: J. Colloid & Interface Sci. 154, 481 (1992); ZHANG et al.: J. Mater. Sci. Lett. 15, 1902 (1996)). UNGER et al. beschreiben in DE OS 3 534 143 die Herstellung von monodispersen, unporösen sphärischen Polykieselsäure-Partikeln durch kontrollierte Wachstumsprozesse und die Möglichkeit Organo(trialkoxysilane in den klassischen STÖBER-Prozeß zu involvieren.

[0004] Die somit herstellbaren monodispersen sphärischen Polykieselsäure-Partikel sind jedoch nicht geeignet. Generell ist die Kombination von (Fluoreszenz)farbstoffen und/oder eine Fluoreszenzmarkierung nicht geeignet. Generell ist die Kombination von (Fluoreszenz)farbstoffen mit (a)sphärischen Silikat-Partikeln bekannt und zwar in Form von Mischungen als Farbpigmente (EP 767 074, US 4 911 830 und US 5 591 787) oder als Farbbeschichtung (US 3 930 063). Die ausdrücklich unspesifische Inkorporation von fluoreszenten Phthalocyaninderivaten wird in der Patentschrift US 5 763 189 unter anderem auch für Siliciumdioxid-Partikel beansprucht. Solche Mischungen aus (Fluoreszenz)farbstoffen und Siliciumdioxid-Partikeln besitzen allerdings die gemeinsame Eigenschaft, daß sie durch einfache chemische oder physikalische Trennmethoden, beispielsweise durch die Einwirkung von Extraktionsmitteln, in ihre Komponenten getrennt werden können. Es sind ebenfalls bekannte Partikelapplikationen, die auf eine Visualisierung von Partikeln abzielen, die mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert sind.

[0005] Andererseits gibt es im Life-Science-Bereich bereits zahlreiche Partikelapplikationen, die von (sub)mikroskopischen Zuständen und Vorgängen hinauslaufen und/oder eine sichere Partikeldetektion erfordern.

[0006] Somit lag der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, monodispersere Partikel zugänglich zu machen, die einstellbare Teilchendurchmesser zwischen 0,05 µm und 10 µm sowie eine homogene (Fluoreszenz)farbstoffdichte bzw. Farb-/Fluoreszenzintensität aufweisen. Die Oberfläche der erfindungsgemäßen Partikel soll dabei so gestaltet werden, daß sie möglichst wenig porös ist und daß die für überwiegend biochemische Anwendungen benötigten funktionellen Gruppen oder Sequenzen unmittelbar während oder nach der eigentlichen Partikeiformung durch übliche Substitutions- oder Additionsreaktionen aufgebracht werden oder der jeweilige Anwender die Möglichkeit hat, ausgehend von einer standardisierten Oberflächenchemie, selbst die erforderliche Funktionalität zu erzeugen. Bei der Fülle der zur Verfügung stehenden (Fluoreszenz)farbstoffe sollte besonderer Wert auf eine weitgehende technologische Einheitlichkeit der erfindungsgemäßen Partikelsynthese gelegt werden.

[0007] Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß die Färbereaktion zwischen einer Dosierung der Precursoren Tetraalkoxyasilan und terminal silylierter (Fluoreszenz)farbstoff in das Hydrolysemedium, bestehend aus Alkohol, Ammoniak und Wasser, erfolgt. Dabei kommt dem terminal silylierten (Fluoreszenz)farbstoff die allgemeine Formel $R^1R^2R^3SiR^4$ zu, in der R^1 , R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und für Halogenatome, Alkyl-, Aryl-, Alkoxy oder Silyloxy-Gruppen stehen und R^4 die komplexe Struktur $Q^1-X_m-Y_n-Q^2$ besitzt, in der m und n die Werte Null und 1 annehmen können. Hierbei bedeutet Q^1 eine Alkylkette oder eine heteroanaloge Struktur mit vorzugsweise 1 bis 20 Kettengliedern. X steht für eine funktionelle Sequenz, die im Einzelfall Carbonyl-, Oxycarbonyl-, Aminocarbonyl- bzw. Aminoethiocarbonyl-Gruppen oder ein Heteroatom beispielsweise Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel bedeuten kann. Y steht für eine bifunktionelle organische Sequenz mit Ketten- oder Ringstruktur, die mit Q^2 in geeigneter Weise verbunden ist. Dabei handelt es sich vorzugsweise um eine Alkyleneinheit oder substituierte und heteroanaloge Alkylengruppen, die mit Q^2 jeweils über ein Kohlenstoff-, Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatombespeziell als Ester oder Amid, verknüpft sind. Das bedeutet, daß die bifunktionelle Sequenz Y in R^4 auch für beispielsweise als Ester oder Amid, verknüpft sind. Das bedeutet, daß die bifunktionelle Sequenz Y in R^4 auch für beispielsweise als Ester oder Amid, verknüpft sind. Das bedeutet, daß die bifunktionelle Sequenz Y in R^4 auch für beispielsweise als Ester oder Amid, verknüpft sind. Das bedeutet, daß die bifunktionelle Sequenz Y in R^4 auch für beispielsweise als Ester oder Amid, verknüpft sind.

den üblichen Reaktionsschemata von Substitution oder Addition zugänglich sind. Dabei handelt es sich im Einzelfall um Carbonsäure- oder Sulfonsäuregruppen bzw. um deren aktivierte Derivate, um nukleophile Reste, wie Hydroxy-, Mercapto- oder Aminogruppen, um Strukturen, die über substituierbare Halogenatome verfügen, wie Halogenalkyl-, Halogenalkylcarbonyl- oder Halogenacylreste, um Epoxysequenzen oder analoge Systeme bzw. um Heterokumylene, wie Isocyanate oder Isothiocyanate, oder anderweitig aktivierte Mehrfachbindungssysteme. Es ist ebenso möglich, reaktive Textilfarbstoffe, z. B. vom Cibacron-Typ, der über reaktive Chlortriazinyl-Substrukturen verfügt, zum Aufbau der bindenden Sequenz in R⁴ zu nutzen. Für die Eignung als chromophores System in Q² sind strukturell keine Einschränkungen vorhanden. Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren können alle gängigen Chromophore bzw. Fluorophore, wie benzoide und chinoide Aromaten und Heteroaromaten, beispielsweise Triarylmethane, Anthrachinone, Chromene, Xantheme, Indole, Chinoline, Acridine, Phenoxazine, Phenothiazine und Phenazine, aber auch Azound Stilbenfarbstoffe, Indigoderivate, Phthalocyanine und andere Tetrapyrrolfarbstoffe sowie Polymethine (Cyanine) in eine Polykieselsäure-Matrix eingearbeitet werden.

[0008] Aus syntheseschemischer Sicht kann der Aufbau der Linkersequenz Q¹-X_m-Y_n-Q² einoder mehrstufig ausgeführt werden. Es hat sich als günstig erwiesen, die Synthesestufen als Eintopf-Varianten durchzuführen. Dabei kann nicht ausgeschlossen werden, daß bedingt durch die Art und Anzahl der funktionellen Gruppen in den beteiligten Reaktanden Konstitutionsisomere oder Mehrfachverknüpfungen auftreten können, was jedoch für die Zielstellung der homogenen Partikelfärbung ohne Belang ist. Die zum Aufbau der Linkersequenz Q¹-X_m-Y_n-Q² notwendigen Additions- und Substitutionsreaktionen werden in Lösungsmitteln durchgeführt, die mit dem Hydrolysegemisch bei der Partikelformation kompatibel sind. Dazu zählen Wasser, Alkohole und Ether und insbesondere dipolar aprotische Solventien, wie Aceton, Acetonitril, N,N-Dimethylformamid, N-Methyl-morpholin-oxid oder Dimethylsulfoxid. Es besteht aber auch die Möglichkeit, zunächst in wenig polaren Lösungsmitteln, beispielsweise in (halogenierten) Kohlenwasserstoffen, zu arbeiten, diese Lösungsmittel zu evaporieren und den Rückstand in eines der vorstehend genannten Lösungsmittel zu überführen. Damit wird sichergestellt, daß für den Aufbau der Linkersequenz Q¹-X_m-Y_n-Q² auch hydrolyseempfindliche Reaktanden und Intermediate zum Einsatz gelangen können.

[0009] Im Prozeß der Partikelformation können die terminal silylierten (Fluoreszenz)farbstoffe der allgemeine Formel R¹R²R³SIR⁴ entweder als isolierte chemische Verbindungen oder als in situ-Syntheseprodukte verwendet werden.

[0010] Dabei kann im Regelfall auf die Reinigung und Charakterisierung der terminal silylierten (Fluoreszenz)farbstoffe selbst sowie auf die der benötigten reaktiven Intermediate verzichtet werden, obwohl sie prinzipiell und unter Anwendung üblicher Mittel und Methoden möglich sind.

[0011] Um während der Partikelformation eine homogene Verteilung des (Fluoreszenz)farbstoffes zu erzielen, ist eine abgestimmte Reaktivität und ein geeignetes Verhältnis der Prekursoren Tetraalkoxysilan und terminal silylierter (Fluoreszenz)farbstoff erforderlich. Deshalb werden hauptsächlich Prekursoren verwendet, die über Methoxy- oder Ethoxysubstituenten am Silicium verfügen. Je nach dem (Fluoreszenz)farbstoff-Typ, dessen Derivatisierung und dem Verwendungszweck der zu synthetisierenden Polykieselsäure-Partikel kann das Verhältnis der Prekursoren relativ stark variieren und liegt üblicherweise zwischen 0,01 und 5 mol%.

[0012] Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es auch möglich, Farbnuancierungen und Mehrfachcolorierungen zu erreichen. Dazu werden bei der Partikelformation mehrere Prekursoren der allgemeinen Formel R¹R²R³SIR⁴, die sich in der Konstitution der verbundenen Sequenz Q¹-X_m-Y_n-Q² und in der chemischen Struktur des fluorophoren Systems bzw. des Farbstoffes Q² unterscheiden, gleichzeitig oder nacheinander dosiert. Es hat sich aber als günstig erwiesen, die Anzahl terminal silylierter (Fluoreszenz)farbstoffe, die sich hinsichtlich der chemischen Struktur des fluorophoren Systems bzw. des Farbstoffes Q² unterscheiden, auf 2 bis 3 zu beschränken.

[0013] Die Copolykondensation zwischen den Prekursoren Tetraalkoxysilan und terminal silylierter (Fluoreszenz)farbstoff kann standardmäßig in einem auf 40 °C bis 70 °C thermostatisierten Rührreaktor ausgeführt werden. Für die Herstellung kleiner Chargen ist es ebenso vorteilhaft, die Partikelformation in einem thermostatisierten, bei 50 min⁻¹ bis 150 min⁻¹ rotierenden Reaktionsgefäß vorzunehmen.

[0014] In einigen Fällen hat sich als sinnvoll bzw. notwendig erwiesen, der hydrolytischen Polykondensationsreaktion neben verschiedenen Prekursoren weitere Additive zuzusetzen. So können verschiedene Tenside Mikroemulsionen als Reaktionsvolumina aufbauen oder Partikeldispersionen stabilisieren. Solche stabilisierenden Effekte können auch von als Peptisatoren wirksamen Metallsalzen ausgehen. Wird bei der Copolykondensation das Ziel verfolgt, die Polykieselsäure-Matrix anteilig durch analoge Strukturen, wie Aluminate oder Titanate, zu ersetzen oder mit anderen Metallen zu dotieren, kann dies erfolgen, indem Additive aus den Bereichen Metallsalze, -oxide, -hydroxyde und -alkoxyde bzw. Koordinationsverbindungen und freie Liganden oder daraus resultierende Kombinationen zugesetzt werden. Die Dosierung von Additiven aus vorstehenden Bereichen erfolgt unabhängig oder in synergistischer Weise zu Metallverbindungen, die bereits Bestandteil der (Fluoreszenz)farbstoff-Komponente Q², beispielsweise bei Metallphthalocyaninen oder Farblacken, sein können.

[0015] Das vorliegende Verfahren bietet somit die Möglichkeit, monodisperse Polykieselsäure-Partikel mit einstellbaren Durchmessern zwischen 0,05 µm und 10 µm herzustellen, die eine homogene und hohe (Fluoreszenz)farbstoffdichte bzw. Farb-/Fluoreszenzintensität aufweisen. Diese Partikel sind weiterhin durch eine ausgeprägte Sphärizität,

geringe Variationskoeffizienten in der Größenverteilung und eine geringe Porosität der Oberfläche charakterisiert. Das Verfahren ist so angelegt, daß die Polykieselsäure-Partikel einen unterschiedlichen Farbstatus aufweisen können. Solche Partikeltypen besitzen im Einzelfall die nachfolgenden Merkmale: Einfachfärbung, additive Mehrfachfärbung, Fluoreszenz in einem definierten Wellenlängenbereich, gegebenenfalls auch außerhalb des sichtbaren Bereiches, Fluoreszenz in mehreren definierten Wellenlängenbereichen sowie Färbung und Fluoreszenz. Ein wesentlicher Vorteil des Herstellungsverfahrens besteht darin, daß die resultierenden Partikel sowohl in den gängigen Puffern wie auch in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln elutionsstabil sind. Selbst bei einem mehrstündigen Schütteln in N,N-Dimethylformamid wird keine signifikante Freisetzung an (Fluoreszenz)farbstoffen beobachtet.

[0016] Die erfindungsgemäßen Polykieselsäure-Partikel besitzen herstellungsbedingt eine hydrophile Oberfläche. Diese Oberfläche kann nach bekannten Methoden weiter modifiziert werden. Diese Methoden basieren im Regelfall auf Additions- und Substitutionsreaktionen. So kann durch Umsetzung der Partikel mit einer reaktiven Mischung aus Chlorsilanen und Hexamethyldisilazan oder Alkyltrialkoxysilanen eine hydrophobe Oberfläche erzeugt werden. Andererseits ermöglicht die Umsetzung mit einer reaktiven Mischung aus Chlorsilanen und (Aminoalkyl)trialkoxysilanen die Erzeugung einer Oberfläche, die über terminale Aminogruppen verfügt. Die Aminogruppen können ihrerseits erneut Ausgangspunkt für weitere Reaktionen beispielsweise mit Carbonylverbindungen sein. Die nach dem vorliegenden Verfahren herstellbaren Polykieselsäure-Partikel sind somit oberflächenfunktionell so ausgestattet, daß anwendungsspezifische funktionelle Gruppen, Sequenzen, Partialoder makromolekulare Strukturen erzeugt werden können. Desweiteren ist es möglich unterschiedliche Typen solcher Polykieselsäure-Partikel oberflächenchemisch so auszustatten, daß sie in Form stabiler Dispersionen untereinander kompatibel sind. Es besteht aber auch die Möglichkeit unterschiedliche Typen solcher Polykieselsäure-Partikel oberflächenchemisch so auszustatten, daß sie bedingt durch entgegengesetzte Dipole oder Ladungen, Antikörper/Antigen-Strukturen oder andere Prinzipien der molekularen Erkennung zu einer gezielten Aggregation geführt werden. Deshalb kann es für verschiedene Applikationen aus dem Life-Science-Bereich durchaus von Interesse sein, Mischungen von Polykieselsäure-Partikeln einzusetzen, die sich in Bezug auf den Teilchendurchmesser, den Farb-/Fluoreszenzeigenschaften und der Oberflächenfunktionalität unterscheiden können.

[0017] Die Erfindung soll anhand der nachfolgenden Beispiele und der Daten der Tabelle näher erläutert werden, ohne darauf beschränkt zu sein.

Beispiel 1: Rhodamin-gefärbte Polykieselsäure-Partikel, $d = 800 \text{ nm}$

[0018] 50 mg ($1,13 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$) Rhodamin B Base werden mit 40 μl konzentrierter Salzsäure (14,8 mg) und 1 ml H_2O am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft und anschließend mit 5 ml CH_2Cl_2 versetzt.
 [0019] Nach kurzer Ultraschallbehandlung im Wasserbad wird die Lösung mit 23,3 mg ($1,13 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$) N, N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 30 min bei Raumtemperatur geschüttelt.
 [0020] Nach Zugabe von 20,3 mg ($1,13 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$) (3-Aminopropyl)trimethoxysilan wird weitere 16 h geschüttelt. Dann wird die Reaktionsmischung filtriert und die resultierende rote Dichlormethan-Lösung für die Partikelsynthese eingesetzt.
 [0021] Für die Partikelsynthese werden 76,6 ml Ethanol, 13,6 ml Ammoniak (25 %), 20 ml entionisiertes Wasser und 11,2 ml Tetraethoxysilan (TEOS) in einem rotierenden 1 l-Kolben gemischt und bei 40 °C thermostatisiert. 10 min nach Reaktionsbeginn wird das Rhodamin B-Derivat zur Partikelsuspension zugegeben. Anschließend werden weitere 11,2 ml TEOS zugegeben. 60 min nach Reaktionsbeginn wird die entstandene Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Partikel werden durch Zentrifugation bei 2 000 U/min sukzessive mit 200 ml Ethanol, 200 ml Ethanol/Wasser (50/50 v/v) und dreimal mit 200 ml entionisiertem Wasser gewaschen.

Beispiel 2: Amino fluorescein-gefärbte Polykieselsäure-Partikel, $d = 800 \text{ nm}$

[0022] 50 mg ($1,44 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$) 4'-Amino-fluorescein in 8 ml Dimethylformamid werden mit 52,4 mg ($2,12 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$) 3-(Trimethoxysilyl)propyl-isocyanat versetzt und 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und die resultierende gelbe DMF-Lösung für die Partikelsynthese eingesetzt.
 [0023] Für die Partikelsynthese werden 76,6 ml Ethanol, 13,6 ml Ammoniak (25 %), 20 ml entionisiertes Wasser und 11,2 ml Tetraethoxysilan in einem rotierenden 1 l-Kolben gemischt und bei 40 °C thermostatisiert. 10 min nach Reaktionsbeginn wird das Amino fluorescein-Derivat zur Partikelsuspension zugegeben. Anschließend werden weitere 11,2 ml TEOS zugegeben. 60 min nach Reaktionsbeginn wird die entstandene Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Partikel werden durch Zentrifugation bei 2 000 U/min sukzessive mit 200 ml Ethanol, 200 ml Ethanol/Wasser (50/50 v/v) und dreimal mit 200 ml entionisiertem Wasser gewaschen.

Beispiel 3: DAPI-gefärbte Polykieselsäure-Partikel, d = 800 nm

[0024] 50 mg ($1,43 \cdot 10^{-4}$ mol) 4',6-Diamidino-2-phenyl-indol-dihydrochlorid (DAPI) in 8 ml Dimethylformamid werden mit 14,5 mg ($1,43 \cdot 10^{-4}$ mol) Triethylamin und 52,9 mg ($2,14 \cdot 10^{-4}$ mol) 3-(Triethoxysilyl)propyl-isocyanat versetzt und 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und die resultierende gelbgrüne DMF-Lösung für die Partikelsynthese eingesetzt.

[0025] Für die Partikelsynthese werden 76,6 ml Ethanol, 13,6 ml Ammoniak (25 %), 20 ml entionisiertes Wasser und 11,2 ml Tetraethoxysilan in einem rotierenden 1 l-Kolben gemischt und bei 40 °C thermostatisiert. 10 min nach Reaktionsbeginn wird das 4',6-Diamidino-2-phenyl-indol-dihydrochlorid-Derivat zur Partikelsuspension zugetropft. Anschließend werden weitere 11,2 ml TEOS zugetropft. 60 min nach Reaktionsbeginn wird die entstandene Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Partikel werden durch Zentrifugation bei 2 000 U/min sukzessive mit 200 ml Ethanol, 200 ml Ethanol/Wasser (50/50 v/v) und dreimal mit 200 ml entionisiertem Wasser gewaschen.

Beispiel 4: 4-(1-Pyrenyl)buttersäure-gefärbte Polykieselsäure-Partikel, 800 nm

[0026] 50 mg ($1,73 \cdot 10^{-4}$ mol) 4-(1-Pyrenyl)buttersäure werden mit 5 ml Dioxan versetzt.

[0027] Nach kurzer Ultraschallbehandlung im Wasserbad wird die Lösung mit 35,7 mg ($1,73 \cdot 10^{-4}$ mol) N, N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 30 min bei Raumtemperatur geschüttelt.

[0028] Nach Zugabe von 31 mg ($1,73 \cdot 10^{-4}$ mol) (3-Aminopropyl)trimethoxysilan wird weitere 16 h geschüttelt. Nach Filtration wird die resultierende gelbe Dioxan-Lösung für die Partikelsynthese eingesetzt.

[0029] Für die Partikelsynthese werden 76,6 ml Ethanol, 13,6 ml Ammoniak (25 %), 20 ml entionisiertes Wasser und 11,2 ml Tetraethoxysilan in einem rotierenden 1 l-Kolben gemischt und bei 40 °C thermostatisiert. 10 min nach Reaktionsbeginn wird das 1-Pyren-buttersäure-Derivat zur Partikelsuspension zugetropft. Anschließend werden weitere 11,2 ml TEOS zugetropft. 60 min nach Reaktionsbeginn wird die entstandene Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Partikel werden durch Zentrifugation bei 2 000 U/min sukzessive mit 200 ml Ethanol, 200 ml Ethanol/Wasser (50/50 v/v) und dreimal mit 200 ml entionisiertem Wasser gewaschen.

Beispiel 5: 7-Methoxy-coumarin-4-essigsäure-gefärbte Polykieselsäure-Partikel, d = 800 nm

[0030] 50 mg ($2,14 \cdot 10^{-4}$ mol) 7-Methoxy-coumarin-4-essigsäure werden mit 4 ml Dioxan versetzt. Nach kurzer Ultraschallbehandlung im Wasserbad wird die Lösung mit 44 mg ($2,14 \cdot 10^{-4}$ mol) N, N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 30 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach Zugabe von 38,3 mg ($2,14 \cdot 10^{-4}$ mol) (3-Aminopropyl)trimethoxysilan wird weitere 16 h geschüttelt. Es wird filtriert und die resultierende rote Dioxan-Lösung für die Partikelsynthese eingesetzt.

[0031] Für die Partikelsynthese werden 76,6 ml Ethanol, 13,6 ml Ammoniak (25 %), 20 ml entionisiertes Wasser und 11,2 ml Tetraethoxysilan in einem rotierenden 1 l-Kolben gemischt und bei 40 °C thermostatisiert. 10 min nach Reaktionsbeginn wird das 7-Methoxy-coumarin-4-essigsäure-Derivat zur Partikelsuspension zugetropft. Anschließend werden weitere 11,2 ml TEOS zugetropft. 60 min nach Reaktionsbeginn wird die entstandene Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Partikel werden durch Zentrifugation bei 2 000 U/min sukzessive mit 200 ml Ethanol, 200 ml Ethanol/Wasser (50/50 v/v) und dreimal mit 200 ml entionisiertem Wasser gewaschen.

Beispiel 6: Nilblau-gefärbte Polykieselsäure-Partikel, d = 800 nm

[0032] 50 mg ($1,41 \cdot 10^{-4}$ mol) Nilblauchlorid in 1 ml Dimethylformamid werden mit 54,4 mg ($2,2 \cdot 10^{-4}$ mol) 3-(Triethoxysilyl)propyl-isocyanat versetzt und 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und die resultierende blaue DMF-Lösung für die Partikelsynthese eingesetzt.

[0033] Für die Partikelsynthese werden 76,6 ml Ethanol, 13,6 ml Ammoniak (25 %), 20 ml entionisiertes Wasser und 11,2 ml Tetraethoxysilan in einem rotierenden 1 l-Kolben gemischt und bei 40 °C thermostatisiert. 10 min nach Reaktionsbeginn wird das Nilblau-Derivat zur Partikelsuspension zugetropft. Anschließend werden weitere 11,2 ml TEOS zugetropft. 60 min nach Reaktionsbeginn wird die entstandene Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Partikel werden durch Zentrifugation bei 2 000 U/min sukzessive mit 200 ml Ethanol, 200 ml Ethanol/Wasser (50/50 v/v) und dreimal mit 200 ml entionisiertem Wasser gewaschen.

Beispiel 7: Rhodamin- und Aminofluorescein-gefärbte Polykieselsäure-Partikel, d = 800 nm

[0034] 50 mg ($1,13 \cdot 10^{-4}$ mol) Rhodamin B Base (M = 442,56 g/mol) werden mit 40 µl konzentrierter Salzsäure (14,8 mg) und 1 ml H₂O am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft und anschließend mit 5 ml Dimethylformamid versetzt.

[0035] Nach kurzer Ultraschallbehandlung im Wasserbad wird die Lösung mit 23,3 mg ($1,13 \cdot 10^{-4}$ mol) N, N'-Di-cyclohexylcarbodiimid versetzt und 30 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach Zugabe von 20,3 mg ($1,13 \cdot 10^{-4}$ mol) (3-Aminopropyl) trimethoxysilan wird weitere 16 h geschüttelt. Dann wird die Reaktionsmischung filtriert.

[0036] 50 mg ($1,44 \cdot 10^{-4}$ mol) 4'-Amino fluorescein in 8 ml Dimethylformamid werden mit 52,4 mg ($2,12 \cdot 10^{-4}$ mol) 3-(Triethoxysilyl)propyl-isocyanat versetzt und 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Reaktionsmischung wird fil-

triert, mit der Lösung des Rhodamin B-Derivates gemischt und für die Partikelsynthese eingesetzt.

[0037] Für die Partikelsynthese werden 76,6 ml Ethanol, 13,6 ml Ammoniak (25 %), 20 ml entionisiertes Wasser und 11,2 ml Tetraethoxysilan in einem rotierenden 1 l-Kolben gemischt und bei 40 °C thermostatisiert. 10 min nach Reaktionsbeginn wird das Gemisch aus Amino fluorescein- und Rhodamin B-Derivat zur Partikelsuspension zugetropft. Anschließend werden weitere 11,2 ml TEOS zugetropft. 60 min nach Reaktionsbeginn wird die entstandene Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Partikel werden durch Zentrifugation bei 2 000 U/min sukzessive mit 200 ml Ethanol, 200 ml Ethanol/Wasser (50/50 v/v) und dreimal mit 200 ml entionisiertem Wasser gewaschen.

Beispiel 8: Rhodamin-, Amino fluorescein- und DAPI-gefärbte Polykieselsäure-Partikel, d = 800 nm

[0038] 50 mg ($1,43 \cdot 10^{-4}$ mol) 4',6-Diamidino-2-phenyl-indol-dihydrochlorid in 8 ml Dimethylformamid werden mit 14,5 mg ($1,43 \cdot 10^{-4}$ mol) Triethylamin und 52,9 mg ($2,14 \cdot 10^{-4}$ mol) 3-(Triethoxysilyl)propyl-isocyanat versetzt und 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Reaktionsmischung wird filtriert.

[0039] 50 mg ($1,13 \cdot 10^{-4}$ mol) Rhodamin B Base werden mit 40 µl konzentrierter Salzsäure (14,8 mg) und 1 ml H₂O am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft und anschließend mit 5 ml Dimethylformamid versetzt.

[0040] Nach kurzer Ultraschallbehandlung im Wasserbad wird die Lösung mit 23,3 mg ($1,13 \cdot 10^{-4}$ mol) N, N'-Di-cyclohexylcarbodiimid versetzt und 30 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Dann wird die Reaktionsmischung filtriert.

[0041] 50 mg ($1,44 \cdot 10^{-4}$ mol) 4'-Amino fluorescein in 8 ml Dimethylformamid werden mit 52,4 mg ($2,12 \cdot 10^{-4}$ mol) 3-(Triethoxysilyl)propyl-isocyanat versetzt und 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Reaktionsmischung wird fil-

triert, mit den Lösungen des Rhodamin B- und DAPI-Derivates gemischt und für die Partikelsynthese eingesetzt.

[0042] Für die Partikelsynthese werden 76,6 ml Ethanol, 13,6 ml Ammoniak (25 %), 20 ml entionisiertes Wasser und 11,2 ml Tetraethoxysilan in einem rotierenden 1 l-Kolben gemischt und bei 40 °C thermostatisiert. 10 min nach Reaktionsbeginn wird das Gemisch aus Amino fluorescein- und Rhodamin B-Derivat zur Partikelsuspension zugetropft. Anschließend werden weitere 11,2 ml TEOS zugetropft. 60 min nach Reaktionsbeginn wird die entstandene Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Partikel werden durch Zentrifugation bei 2 000 U/min sukzessive mit 200 ml Ethanol, 200 ml Ethanol/Wasser (50/50 v/v) und dreimal mit 200 ml entionisiertem Wasser gewaschen.

Beispiel 9: Rhodamin-gefärbte Polykieselsäure-Partikel, d = 80 nm

[0043] 50 mg ($1,13 \cdot 10^{-4}$ mol) Rhodamin B Base werden mit 40 µl konzentrierter Salzsäure (14,8 mg) und 1 ml H₂O am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft und anschließend mit 5 ml Methylenchlorid versetzt.

[0044] Nach kurzer Ultraschallbehandlung im Wasserbad wird die Lösung mit 23,3 mg ($1,13 \cdot 10^{-4}$ mol) N, N'-Di-cyclohexylcarbodiimid versetzt und 30 min bei Raumtemperatur geschüttelt.

[0045] Nach Zugabe von 20,3 mg ($1,13 \cdot 10^{-4}$ mol) (3-Aminopropyl)trimethoxysilan wird weitere 16 h geschüttelt. Dann wird die Reaktionsmischung filtriert und die resultierende rote Dichlormethan-Lösung für die Partikelsynthese eingesetzt.

[0046] Für die Partikelsynthese werden 181,5 ml Ethanol, 68 ml Ammoniak (25 %), 301,5 ml entionisiertes Wasser und 56 ml Tetraethoxysilan in einem rotierenden 1 l-Kolben gemischt und bei 40 °C thermostatisiert. 10 min nach Reaktionsbeginn wird das Rhodamin B-Derivat zur Partikelsuspension zugetropft. Anschließend werden weitere 56

ml TEOS zugetropft. 60 min nach Reaktionsbeginn wird die entstandene Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Partikel werden durch Ultrazentrifugation bei 20 000 U/min sukzessive mit 200 ml Ethanol, 200 ml Ethanol/Wasser (50/50 v/v) und dreimal mit 200 ml entionisiertem Wasser gewaschen.

Beispiel 10: Pyren-1,3,6,8-tetrasulfonsäure-gefärbte Polykieselsäure-Partikel, d = 800 nm

[0047] 50 mg ($8,19 \cdot 10^{-5}$ mol) Pyren-1,3,6,8-tetrasulfonsäure-Tetranatriumsalz-Hydrat werden mit 5 ml 0,1 M β -Morpholino-ethansulfonsäure-Hydrat (MES)-Puffer versetzt.

[0048] Nach kurzer Ultraschallbehandlung im Wasserbad wird die Lösung mit 38,9 mg ($2,03 \cdot 10^{-4}$ mol) 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimid-hydrochlorid (EDC) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur geschüttelt.

[0049] Nach Zugabe von 32 mg ($2,46 \cdot 10^{-4}$ mol) 1,7-Diamino-heptan (M = 130,23 g/mol) in 3 ml 0,1 M MES-Puffer wird weitere 2 h geschüttelt. Die Lösung wird dann in 50 ml Isopropylalkohol überführt, der flockige Niederschlag durch Zentrifugation separiert, an der Luft getrocknet und anschließend in 8 ml Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von

94,3 mg ($3,8 \cdot 10^{-4}$ mol $\hat{=}$ 94,4 μ l) 3-(Triethoxysilyl)propyl-isocyanat wird 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt, filtriert und die resultierende Lösung für die Partikelsynthese eingesetzt.

[0050] Für die Partikelsynthese werden 181,5 ml Ethanol, 68 ml Ammoniak (25 %), 301,5 ml entionisiertes Wasser und 56 ml Tetraethoxysilan in einem rotierenden 1 l-Kolben gemischt und bei 40 °C thermostatisiert. 10 min nach Reaktionsbeginn wird das Pyren-1,3,6,8-tetrasulfonsäure-Derivat zur Partikelsuspension zugetropft. Anschließend werden weitere 56 ml TEOS zugetropft. 60 min nach Reaktionsbeginn wird die entstandene Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Partikel werden durch Ultrazentrifugation bei 20 000 U/min sukzessive mit 200 ml Ethanol, 200 ml Ethanol/Wasser (50/50 v/v) und dreimal mit 200 ml entionisiertem Wasser gewaschen.

Beispiel 11: Lichtgrün-gefärbte Polykieselsäure-Partikel, d = 800 nm

[0051] 500 mg ($6,31 \cdot 10^{-4}$ mol) Lichtgrün SF gelblich werden mit 10 ml Dimethylformamid versetzt. Nach kurzer Ultraschallbehandlung im Wasserbad wird die Lösung mit 130,2 mg ($6,31 \cdot 10^{-4}$ mol) N, N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur geschüttelt.

[0052] Nach Zugabe von 113,1 mg ($6,31 \cdot 10^{-4}$ mol) (3-Aminopropyl)triethoxysilan wird weitere 16 h geschüttelt. Es wird filtriert und die resultierende grüne DMF-Lösung für die Partikelsynthese eingesetzt.

[0053] Für die Partikelsynthese werden 181,5 ml Ethanol, 68 ml Ammoniak (25 %), 301,5 ml entionisiertes Wasser und 56 ml Tetraethoxysilan in einem rotierenden 1 l-Kolben gemischt und bei 40 °C thermostatisiert. 10 min nach Reaktionsbeginn wird das Lichtgrün-Derivat zur Partikelsuspension zugetropft. Anschließend werden weitere 56 ml TEOS zugetropft. 60 min nach Reaktionsbeginn wird die entstandene Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Partikel werden durch Ultrazentrifugation bei 20 000 U/min sukzessive mit 200 ml Ethanol, 200 ml Ethanol/Wasser (50/50 v/v) und dreimal mit 200 ml entionisiertem Wasser gewaschen.

Beispiel 12: Reaktivrot-gefärbte Polykieselsäure-Partikel, d = 800 nm

[0054] 50 mg ($5,0 \cdot 10^{-5}$ mol) Reaktivrot (Cibacron Brilliantrot 3B-A) werden mit 3 ml Dimethylformamid versetzt. Nach kurzer Ultraschallbehandlung im Wasserbad wird die Lösung mit 9,0 mg ($5,0 \cdot 10^{-5}$ mol $\hat{=}$ 9 μ l) (3-Aminopropyl)triethoxysilan weitere 16 h geschüttelt. Es wird filtriert und die resultierende rote DMF-Lösung für die Partikelsynthese eingesetzt.

[0055] Für die Partikelsynthese werden 181,5 ml Ethanol, 68 ml Ammoniak (25 %), 301,5 ml entionisiertes Wasser und 56 ml Tetraethoxysilan in einem rotierenden 1 l-Kolben gemischt und bei 40 °C thermostatisiert. 10 min nach Reaktionsbeginn wird das Reaktivrot-Derivat zur Partikelsuspension zugetropft. Anschließend werden weitere 56 ml TEOS zugetropft. 60 min nach Reaktionsbeginn wird die entstandene Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Partikel werden durch Ultrazentrifugation bei 20 000 U/min sukzessive mit 200 ml Ethanol, 200 ml Ethanol/Wasser (50/50 v/v) und dreimal mit 200 ml entionisiertem Wasser gewaschen.

Beispiel 13: Calceinblau-gefärbte Polykieselsäure-Partikel, d = 800 nm

[0056] 50 mg ($1,56 \cdot 10^{-4}$ mol) Calceinblau werden mit 8 ml Dioxan versetzt. Nach kurzer Ultraschallbehandlung im Wasserbad wird die Lösung mit 64,2 mg ($3,11 \cdot 10^{-4}$ mol) N, N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur geschüttelt.

[0057] Nach Zugabe von 55,8 mg ($3,11 \cdot 10^{-4}$ mol $\hat{=}$ 54 μ l) (3-Aminopropyl)trimethoxysilan wird die trübe Lösung weitere 16 h geschüttelt.

[0058] Es wird filtriert und die resultierende farblose Dioxan-Lösung für die Partikelsynthese eingesetzt.

[0059] Für die Partikelsynthese werden 181,5 ml Ethanol, 68 ml Ammoniak (25 %), 301,5 ml entionisiertes Wasser und 56 ml Tetraethoxysilan in einem rotierenden 1 l-Kolben gemischt und bei 40 °C thermostatisiert. 10 min nach Reaktionsbeginn wird das Calceinblau-Derivat zur Partikelsuspension zugetropft. Anschließend werden weitere 56 ml TEOS zugetropft. 60 min nach Reaktionsbeginn wird die entstandene Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Partikel werden durch Ultrazentrifugation bei 20 000 U/min sukzessive mit 200 ml Ethanol, 200 ml Ethanol/Wasser (50/50 v/v) und dreimal mit 200 ml entionisiertem Wasser gewaschen.

Beispiel 14: Ethidiumbromid-gefärbte Polykieselsäure-Partikel, d = 800 nm

[0060] 50 mg ($1,27 \cdot 10^{-4}$ mol) Ethidiumbromid in 3 ml Dimethylformamid werden mit 58,4 mg ($2,63 \cdot 10^{-4}$ mol) Isophoron-diisocyanat versetzt und 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach Zugabe von 47,2 mg ($2,63 \cdot 10^{-4}$ mol) (3-Aminopropyl)trimethoxysilan wird weitere 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt, die Reaktionsmischung filtriert und die resultierende rote DMF-Lösung für die Partikelsynthese eingesetzt.

[0061] Für die Partikelsynthese werden 181,5 ml Ethanol, 68 ml Ammoniak (25 %), 301,5 ml entionisiertes Wasser

und 56 ml Tetraethoxysilan in einem rotierenden 1 l-Kolben gemischt und bei 40 °C thermostatisiert. 10 min nach Reaktionsbeginn wird das Calceinblau-Derivat zur Partikelsuspension zugegeben. Anschließend werden weitere 56 ml TEOS zugegeben. 60 min nach Reaktionsbeginn wird die entstandene Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Partikel werden durch Ultrazentrifugation bei 20 000 U/min sukzessive mit 200 ml Ethanol, 200 ml Ethanol/Wasser (50/50 v/v) und dreimal mit 200 ml entionisiertem Wasser gewaschen.

Beispiel 15: Amino-modifizierte Polykieselsäure-Partikel, d = 800 nm

[0062] 2 g Polykieselsäure-Partikel (aus Beispiel 1) werden 2 h bei 150 °C im Vakuum entwässert und anschließend in 60 ml Tetrahydrofuran aufgeschlämmt. Nach

[0063] Zugabe von 40 µl Diphenyl-dichlorsilan wird die Reaktionsmischung 1 h in einem rotierenden Kolben bei Raumtemperatur aktiviert. Dann werden 2 ml (3-Aminopropyl)triethoxysilan zugegeben und die Reaktionsmischung im rotierenden Kolben 20 h bei 50 °C thermostatisiert.

[0064] Die Partikel werden durch Zentrifugation bei 2 000 U/min sukzessive dreimal mit je 60 ml Tetrahydrofuran und zweimal mit je 50 ml Diethylether gewaschen und luftgetrocknet.

Beispiel 16: Maleinsäure-derivatisierte Polykieselsäure-Partikel, d = 800 nm

[0065] 2 g amino-modifizierte Polykieselsäure-Partikel (aus Beispiel 10) werden in 50 ml Methylenchlorid mit 19,6 mg ($2 \cdot 10^{-4}$ mol) Maleinsäureanhydrid 12 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Danach werden die Partikel durch Zentrifugation bei 2 000 U/min zweimal mit je 50 ml Methylenchlorid gewaschen und luftgetrocknet.

Beispiel 17: Citronensäure-modifizierte fluoreszente Polykieselsäure-Partikel, d = 800 nm

[0066] 2 g amino-modifizierte Polykieselsäure-Partikel (aus Beispiel 15) werden in 20 ml 0,1 M β-Morpholino-ethansulfonsäure-Hydrat (MES)-Puffer resuspendiert. 20 mg ($1,04 \cdot 10^{-4}$ mol) 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimid-hydrochlorid (EDC) werden mit 20 mg ($1,04 \cdot 10^{-4}$ mol) Citronensäure in 5 ml 0,1 M β-Morpholinoethansulfonsäure-Hydrat (MES)-Puffer gelöst und 10 min bei 50 °C inkubiert. Diese Lösung wird zur Partikel-suspension gegeben und 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Danach werden die Partikel durch Zentrifugation bei 2 000 U/min zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen und luftgetrocknet.

Beispiel 18: Trimethylsilyl-modifizierte Polykieselsäure-Partikel, d = 800 nm

[0067] 2 g Polykieselsäure-Partikel (aus Beispiel 2) werden 2 h bei 150 °C im Vakuum entwässert und anschließend in 40 ml Tetrahydrofuran aufgeschlämmt. Nach Zugabe von 40 µl Diphenyl-dichlorsilan wird die Reaktionsmischung 1 h in einem rotierenden Kolben bei Raumtemperatur aktiviert. Dann werden 2 ml Hexamethyldisilazan zugegeben und die Reaktionsmischung im rotierenden Kolben 20 h bei 50 °C thermostatisiert.

[0068] Die Partikel werden durch Zentrifugation bei 2 000 U/min sukzessive dreimal mit je 60 ml Tetrahydrofuran und zweimal mit je 50 ml Diethylether gewaschen.

Beispiel 19: Glutaraldehyd-modifizierte fluoreszente Polykieselsäure-Partikel, d = 800 nm



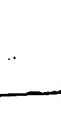

[0069] 2 g gefärbte Polykieselsäure-Partikel (aus Beispiel 2) werden in 20 ml Wasser resuspendiert und mit 360 µl ($2,01 \cdot 10^{-3}$ mol) 50 % Glutaraldehydlösung 1 h bei 50 °C geschüttelt. Danach werden die Partikel durch Zentrifugation bei 2 000 U/min zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen und luftgetrocknet.

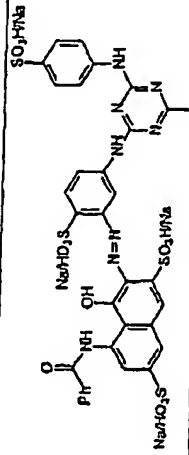
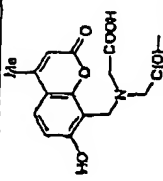
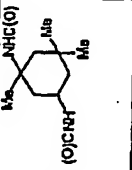
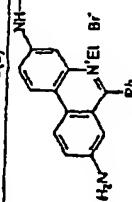
Beispiel 20: Phosphat-derivatisierte fluoreszente Polykieselsäure-Partikel, d = 800 nm

[0070] 142 mg (10^{-3} mol) Diphosphorpentoxid werden in 30 ml Dioxan weitgehend gelöst. Zu dieser Lösung werden 1 g gefärbte Polykieselsäure-Partikel (aus Beispiel 1) gegeben und 2 h bei 50 °C geschüttelt. Nach Zentrifugation bei 2 000 U/min werden sehr langsam unter Schütteln 20 ml Wasser zum Sediment gegeben. Nach

[0071] Resuspendieren der Partikel wird der Waschprozeß noch zweimal wiederholt.

Beispiel	Q'	X _n	Y _n	Q ⁺	Absorption [nm]	Emission [nm]
1, 9	CH ₂ -CH ₃	n=Null	CH ₂ NH		568	585
2	(CH ₂) ₃	NHC(O)	m=Null		485	510
3*	(CH ₂) ₃	NHC(O)	m=Null		354	450
4	CH ₂ -CH ₃	n=Null	CH ₂ NH			

5	$\text{CH}_2\text{-CH}_2$	$n=\text{Null}$	CH_2NH		332	395
6	$(\text{CH}_2)_2$	NHC(O)	$m=\text{Null}$		-	-
10*	$(\text{CH}_2)_2$	NHC(O)	$\text{HN}(\text{CH}_2)_2\text{NH}$		358	420
11*	$\text{CH}_2\text{-CH}_2$	$n=\text{Null}$	CH_2NH		-	-

12	$\text{CH}_2\text{-CH}_2$	$n=\text{Null}$	CH_2NH		335	439
13	$\text{CH}_2\text{-CH}_2$	$n=\text{Null}$	CH_2NH			
14*	$(\text{CH}_2)_5$	NH				

*) Reaktive Alternativen in Q¹

Patentansprüche

- Verfahren zur Herstellung von monodispersen Polykieselsäure-Partikeln, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikelformation durch simultane oder aufeinanderfolgende Dosierung der Prekursoren Tetraalkoxysilan und terminal silylierter (Fluoreszenz)farbstoff der allgemeinen Formel $\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{SiR}^4$, in der R^1 , R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und für Halogenatome, Alkyl-, Aryl-, Alkoxy oder Silyloxy-Gruppen stehen und R^4 die komplexe Struktur $\text{Q}^1\text{-X}_m\text{-Y}_n\text{-Q}^2$ besitzt, in der m und n die Werte Null und 1 annehmen können, Q^1 eine Alkylkette oder eine heteroanaloge Struktur mit vorzugsweise 1 bis 20 Kettengliedern bedeutet, X für eine funktionelle Sequenz steht, Y eine

bifunktionelle organische Sequenz mit Kettenoder Ringstruktur bedeutet, die mit Q² in geeigneter Weise verbunden ist und in der Q² für ein fluorophores System oder ein Farbstoffmolekül steht, das strukturell die Möglichkeit bietet an Y, oder wenn n gleich Null ist an X bzw. wenn m und n gleich Null sind an Q¹ zu binden, in das Hydrolysemedium, bestehend aus Alkohol, Ammoniak und Wasser, erfolgt und zu monodispers verteilten Partikeln mit einstellbaren Teilchendurchmessern zwischen 0,05 µm und 10 µm sowie homogener und hoher (Fluoreszenz)farbstoffdichte bzw. Farb/Fluoreszenzintensität führt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die funktionelle Sequenz X in R⁴ für Carbonyl-, Oxy-carbonyl-, Aminocarbonyl- bzw. Aminothiocarbonyl-Gruppen oder für ein Heteroatom beispielsweise Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel steht.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß die bifunktionelle Sequenz Y in R⁴ vorzugsweise für eine Alkyleneinheit oder für substituierte und heteroanaloge Alkylengruppen steht, die mit Q² über ein Kohlenstoff-, Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom, beispielsweise als Ester oder Amid, verknüpft ist.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die bifunktionelle Sequenz Y in R⁴ für Strukturelemente von Hydroxy- oder Aminocarbonsäuren sowie deren Ester und Amide steht.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Alkoxygruppen in den Prekursoren Kettenlängen von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweisen und vorzugsweise für Ethoxygruppen stehen.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis der Prekursoren so eingestellt wird, daß der gebundene (Fluoreszenz)farbstoff einen Anteil von 0,01 bis 5 mol% aufweist.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Partikelformation mehrere Prekursoren der allgemeinen Formel R¹R²R³SiR⁴, die sich in der Konstitution der verbundenen Sequenz Q¹-X_m-Y_n-Q² und in der chemischen Struktur des fluorophoren Systems bzw. des Farbstoffes Q² unterscheiden, gleichzeitig oder nacheinander dosiert werden.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß bei einer Partikelformation 2 oder 3 Prekursoren der allgemeinen Formel R¹R²R³SiR⁴, die sich in der chemischen Struktur des fluorophoren Systems bzw. des Farbstoffes Q² unterscheiden, gleichzeitig oder nacheinander dosiert werden.
9. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Prekursoren der allgemeinen Formel R¹R²R³SiR⁴ entweder als isolierte chemische Verbindung oder als in situ-Syntheseprodukt, gelöst in einem mit dem Hydrolysemedium kompatiblen Lösungsmittel, bei der Partikelformation dosiert werden.
10. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die hydrolytische Polykondensation der Prekursoren bei Temperaturen zwischen 40 °C und 70 °C durchgeführt wird.
11. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die hydrolytische Polykondensation in einem rotierenden Reaktionsgefäß ausgeführt wird.
12. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die hydrolytische Polykondensation in Gegenwart eines oder mehrerer Additive aus den Bereichen Tenside, Metallsalze, -oxide, -hydroxyde und -alkoxyde bzw. Koordinationsverbindungen und freie Liganden ausgeführt wird.
13. Monodisperse sphärische Polykieselsäure-Partikel, dadurch gekennzeichnet, daß sie einstellbare Teilchendurchmesser zwischen 0,05 µm und 10 µm sowie eine homogene und hohe farbstoff- bzw. Fluoreszenzfarbstoff-Dichte bzw. Farb-/Fluoreszenzintensität aufweisen.
14. Polykieselsäure-Partikel nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie homogen gefärbt sind.
15. Polykieselsäure-Partikel nach den Ansprüchen 13 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie in verschiedenen definierten Wellenlängenbereichen, die sich sowohl innerhalb als auch außerhalb des sichtbaren Spektrums befinden können, fluoreszieren.
16. Polykieselsäure-Partikel nach den Ansprüchen 13 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie gleichzeitig in meh-

rerer, vorzugsweise in 2 oder 3, definierten Wellenlängenbereichen, die sich sowohl innerhalb als auch außerhalb des sichtbaren Spektrums befinden können, fluoreszieren.

17. Polykieselsäure-Partikel nach den Ansprüchen 13 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß sie auf der Oberfläche funktionelle Gruppen, Sequenzen, Partial- oder makromolekulare Strukturen tragen, die durch Substitutions- oder Additionsreaktionen erzeugt werden.
18. Polykieselsäure-Partikel nach den Ansprüchen 13 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus Mischungen von Polykieselsäure-Partikeln bestehen, die sich hinsichtlich des Teilchendurchmessers, der Farb-/Fluoreszenzeigenschaften und der Oberflächenfunktionalität unterscheiden können.

Claims

1. A process for producing monodisperse polysilicic acid particles, wherein the formation of particles occurs by simultaneous or consecutive dosage of the precursors tetraalkoxysilane and terminally silylated (fluorescent) dye of the general formula $R^1R^2R^3SiR^4$, in which R^1 , R^2 and R^3 are equal or different and stand for halogen, alkyl, aryl, alkoxy or silyloxy groups and R^4 possesses the complex structure $Q^1-X_m-Y_n-Q^2$, wherein m and n can assume values of nought or one, Q^1 represents an alkyl chain or a hetero-analogous structure with preferably 1 to 20 chain-links, X stands for a functional sequence, Y assumes a bifunctional organic sequence with chain or cyclic structure connected in a suitable manner to Q^2 and wherein Q^2 stands for a fluorophore or a dye molecule structurally offering the possibility to bind to Y or in case of n is nought to X or in case of both m and n are nought to Q^1 , to a hydrolysis medium consisting of alcohol, ammonia and water and leads to particles in monodisperse distribution and with adjustable diameters between 0.05 μm and 10 μm as well as with high density of (fluorescent) dye and colour/fluorescence intensity
2. The process according to claim 1, wherein the functional sequence X in R^4 stands for carbonyl, oxycarbonyl, aminocarbonyl and aminothiocabonyl groups or for a heteroatom, for instance oxygen, nitrogen or sulphur, respectively.
3. The process according to claims 1 to 2, wherein the bifunctional sequence Y in R^4 preferably stands for an alkylene unit or substituted and hetero-analogous alkylene groups which are connected with Q^2 via carbon, nitrogen, or sulphur atoms, for instance as ester or amide.
4. The process according to claims 1 to 3, wherein the bifunctional sequence Y in R^4 stands for structural elements of hydroxy- or aminocarboxylic acids as well as their esters and amides.
5. The process according to claims 1 to 4, wherein the alkoxy groups of precursors possess chain-lengths of 1 to 5 carbon atoms and preferably stand for ethoxy groups.
6. The process according to claims 1 to 5, wherein the ratio of precursors is adjusted in that way that the bound (fluorescent) dye possesses an amount of 0.01 to 5 mole per cent.
7. The process according to claims 1 to 6, wherein several precursors of the general formula $R^1R^2R^3SiR^4$, which differ in the constitution of bound sequence $Q^1-X_m-Y_n-Q^2$ and in chemical structure of the fluorophore or dye Q^2 , are dosed simultaneously or consecutively during particle formation.
8. The process according to claims 1 to 7, wherein 2 or 3 precursors of the general formula $R^1R^2R^3SiR^4$, which differ in chemical structure of the fluorophore or dye Q^2 , are dosed simultaneously or consecutively during particle formation.
9. The process according to claims 1 to 8, wherein the precursors of the general formula $R^1R^2R^3SiR^4$ either as isolated chemical compound or as an product of in situ synthesis dissolved in a solvent being compatible with used hydrolysis medium are dosed during particle formation.
10. The process according to claims 1 to 9, wherein the hydrolytic polycondensation of precursors is carried out at temperatures between 40 °C and 70 °C.

11. process according to claims 1 to 10, wherein the hydrolytic polycondensation is performed in a rotating vessel.
12. The process according to claims 1 to 11, wherein the hydrolytic polycondensation is performed in the presence of one or several additives selected from the group consisting of detergents, metal salts, oxides, hydroxides and alkoxides or coordination compounds and free ligands, respectively.
13. Monodisperse spherical polysilicic acid particles, wherein they possess adjustable particles diameters between 0.05 μm and 10 μm as well as a homogeneous and high density of dye or fluorescent dye and colour/fluorescence intensity, respectively.
14. Polysilicic acid particles according to claim 13, wherein they are homogeneously dyed.
15. Polysilicic acid particles according to claims 13 to 14, wherein they are fluorescent in different defined wavelength ranges which can be located as well inside as outside of the visible spectrum.
16. Polysilicic acid particles according to claims 13 to 14, wherein they are coincidentally fluorescent in several, but preferably in 2 or 3 defined wavelength ranges, which can be located as well inside as outside of the visible spectrum.
17. Polysilicic acid particles according to claims 13 to 16, wherein they possess functional groups, sequences, partial or macromolecular structures on their surface generated by substitution or addition reaction.
18. Polysilicic acid particles according to claims 13 to 17, wherein they consist in a mixture of polysilicic acid particles, which differ in particle diameter, colour/fluorescence properties and surface functionality.

Revendications

1. Procédé de préparation de particules monodispersées d'acide polysilicique, caractérisé en ce que la formation des particules est réalisée par ajouts simultanés ou successifs des précurseurs que constituent le tétra-alcoxysilane et une substance (fluorescente) colorante à terminaison silylée de formule générale $\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{SiR}^4$, dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont identiques ou différents et représentent des atomes d'halogènes, des groupes alkyle, aryle, alcoxy, ou silyloxy, et R^4 possède la structure complexe $\text{Q}^1\text{-X}_m\text{-Y}_n\text{-Q}^2$ dans laquelle m et n peuvent prendre une valeur nulle ou égale à 1, Q^1 représente une chaîne alkyle ou une structure hétéro-analogue comportant, de préférence, 1 à 20 motifs, X représente une séquence fonctionnelle, Y représente une séquence organique bifonctionnelle ayant une structure en chaîne ou cyclique qui est liée à Q^2 d'une façon appropriée, et dans laquelle Q^2 représente un système fluorogène ou une molécule colorante qui offre la possibilité structurale de se lier à Y, ou, lorsque n est égal à zéro, à X, ou encore, lorsque m et n sont égaux à zéro, à Q^1 , dans un milieu d'hydrolyse ou, lorsque n est égal à zéro, d'ammoniaque, et d'eau; et en ce qu'elle conduit à des particules ayant une répartition monodispersée, possédant des diamètres particuliers qui peuvent être ajustés entre 0,05 μm et 10 μm , ainsi qu'une densité de matière colorante (fluorescente) et/ou une intensité de coloration / fluorescence homogènes et élevées.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la séquence fonctionnelle X de R^4 représente des groupes carbonyle, oxycarbonyle, aminocarbonyle, ou bien aminothiocarbonyle, ou un hétéroatome comme par exemple l'oxygène, l'azote, ou le soufre.
3. Procédé selon les revendications 1 à 2, caractérisé en ce que la séquence bifonctionnelle Y de R^4 représente, de préférence, une unité alkyle ou des groupes alkyles hétéro-analogues substitués, qui sont liés à Q^2 par l'intermédiaire d'un atome de carbone, d'azote, d'oxygène, ou de soufre, par exemple sous la forme d'un ester ou d'un amide.
4. Procédé selon les revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la séquence bifonctionnelle Y de R^4 représente des éléments structuraux de type acides hydroxycarboxyliques ou aminocarboxyliques ainsi que leurs esters et amides.
5. Procédé selon les revendications 1 à 4, caractérisé en ce que les groupes alcoxy présents dans les précurseurs possèdent des longueurs de chaîne de 1 à 4 atomes de carbone, et représentent, de préférence, des groupes éthoxy.

6. Procédé selon les revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la proportion de précurseurs est ajustée de façon à ce que la matière colorante (fluorescente) liée représente une part de 0,01 à 5 % en moles.
7. Procédé selon les revendications 1 à 6, caractérisé en ce que, lors de la formation des particules, on ajoute, simultanément ou successivement, plusieurs précurseurs de formule générale $R^1R^2R^3SiR^4$ qui diffèrent par la constitution de la séquence $Q^1-X_m-Y_n-Q^2$ engagée et par la structure chimique du système fluorogène et/ou de la matière colorante Q^2 .
8. Procédé selon les revendications 1 à 7, caractérisé en ce que, lors de la formation des particules, on ajoute, simultanément ou successivement, 2 ou 3 précurseurs de formule générale $R^1R^2R^3SiR^4$ qui diffèrent par la structure chimique du système fluorogène et/ou de la matière colorante Q^2 .
9. Procédé selon les revendications 1 à 8, caractérisé en ce que les précurseurs de formule générale $R^1R^2R^3SiR^4$ sont ajoutés, lors de la formation des particules, soit sous la forme d'un composé chimique isolé, soit sous la forme d'un produit synthétisé in-situ, dissous dans un solvant compatible avec le milieu d'hydrolyse.
10. Procédé selon les revendications 1 à 9, caractérisé en ce que la polycondensation hydrolytique des précurseurs est réalisée à des températures comprises entre 40 °C et 70 °C.
11. Procédé selon les revendications 1 à 10, caractérisé en ce que la polycondensation hydrolytique est effectuée dans une cuve réactionnelle rotative.
12. Procédé selon les revendications 1 à 11, caractérisé en ce que la polycondensation hydrolytique est effectuée en présence d'un ou de plusieurs additifs choisis dans la gamme des tensioactifs, des sels métalliques, des oxydes métalliques, des hydroxydes métalliques, et des alcoxydes métalliques, ou bien des composés de coordination et des ligands libres.
13. Particules d'acide polysilicique sphériques et monodispersées, caractérisées en ce qu'elles possèdent un diamètre particulaire pouvant être ajusté entre 0,05 µm et 10 µm, ainsi qu'une densité de la matière colorante et de la substance fluorescente et / ou une intensité de la coloration et de la fluorescence homogènes et élevées.
14. Particules d'acide polysilicique selon la revendication 13, caractérisées en ce qu'elles sont uniformément colorées.
15. Particules d'acide polysilicique selon les revendications 13 à 14, caractérisées en ce qu'elles sont fluorescentes dans plusieurs intervalles précis de longueurs d'ondes qui peuvent aussi bien se trouver dans les limites du spectre visible qu'en dehors de celles-ci.
16. Particules d'acide polysilicique selon les revendications 13 à 14, caractérisées en ce qu'elles sont fluorescentes simultanément dans plusieurs, de préférence dans 2 ou 3, intervalles précis de longueurs d'ondes qui peuvent aussi bien se trouver dans les limites du spectre visible qu'en dehors de celles-ci.
17. Particules d'acide polysilicique selon les revendications 13 à 16, caractérisées en ce qu'elles comportent, en surface, des groupes fonctionnels, des séquences fonctionnelles, des structures fonctionnelles partielles ou macromoléculaires qui sont engendrés par des réactions de substitution ou d'addition.
18. Particules d'acide polysilicique selon les revendications 13 à 17, caractérisées en ce qu'elles sont composées de mélanges de particules d'acide polysilicique qui peuvent différer au niveau de leur diamètre particulaire, de leurs caractéristiques de coloration / fluorescence, et de leurs fonctionnalités surfaciques.



PCT

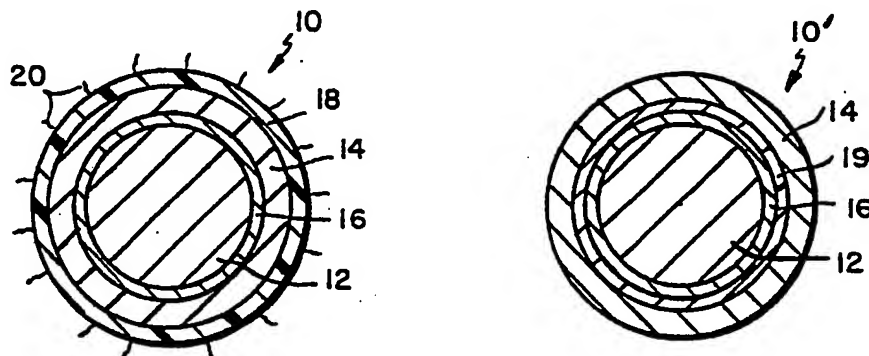
WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<p>(51) International Patent Classification⁵ : C09B 67/08, C09C 3/08 // C09D 11/02</p>	<p>A1</p>	<p>(11) International Publication Number: WO 93/10190 (43) International Publication Date: 27 May 1993 (27.05.93)</p>
<p>(21) International Application Number: PCT/US92/09730 (22) International Filing Date: 12 November 1992 (12.11.92) (30) Priority data: 792,713 15 November 1991 (15.11.91) US (71)(72) Applicant and Inventor: KUEHNLE, Manfred, K. [US/US]; Waldesruh, P.O. Box 1020, Route 103A, New London, NH 03257 (US). (72) Inventors: MATIJEVIC, Egon ; 94 Market Street, Potsdam, NY 13676 (US). HSU, Wan, Peter ; Route 1, P.O. Box 242A, Potsdam, NY 13676 (US). (74) Agents: CESARI, Robert, A. et al.; Cesari and McKenna, 30 Rows Wharf, Boston, MA 02110 (US).</p>		<p>(81) Designated States: AU, CA, CS, HU, JP, PL, RU, European patent* (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, SE). Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</p>

(54) Title: SYNTHETIC, MONODISPERSED COLOR PIGMENTS FOR THE COLORATION OF MEDIA SUCH AS PRINTING INKS, AND METHOD AND APPARATUS FOR MAKING SAME



(57) Abstract

A method of making synthetic color pigments comprises synthesizing monodispersed colloidal core particles (12) by precipitation from a solution and applying dye material (14) to the core particles either by adsorption directly into the core particles or by adsorption or incorporation into alumina fixation shells (16) at the surfaces of the core particles. Additional functional shells (18) may be applied to the dyed core particles for various reasons. The pigments are useful for the coloration of various media such as printing inks and paint compositions.

SYNTHETIC, MONODISPERSED
COLOR PIGMENTS FOR THE COLORATION OF MEDIA
SUCH AS PRINTING INKS, AND METHOD AND APPARATUS
FOR MAKING SAME

This invention relates to a method of making synthetic color pigments for the coloration of various media particularly printing inks. It also relates to the pigments resulting from the practice of the method.

BACKGROUND OF THE INVENTION

In patent application Serial No. 07/804,220, of even date herewith, entitled Electrothermal Printing Ink with Monodispersed Synthetic Pigment Particles and Method and Apparatus For Electronic Printing Therewith, a correlated novel printing ink is disclosed which offers superior image reproduction characteristics. The printing ink described in that application, the contents of which is hereby incorporated herein by reference, consists of a solid block of thermoplastic polymeric carrier material within which myriads of synthetic, monodispersed color pigments are embedded. These pigments of varied colors share essentially identical surface, bulk, and morphological properties, particularly their colorimetric and electrokinetic properties, in order to attain superior reproducible color representation in the printing materials obtained by that printing process.

The present invention concerns novel methods of controllably producing superior color pigments for that printing ink as well as for other coloration media through a series of manufacturing steps which lead to entirely predictable color values and surface charges for each and every pigment particle so as to achieve unprecedented manufacturing yield and quality of product. A variety of approaches to manufacturing these superior pigments is described by way of examples for the purpose of showing the broad basis of this

-3-

is evident from FIGS. 1A to 1D which show conventional pigment particles of different colors under different magnifications. The particles in each sample vary greatly in size, shape and degree of agglomeration; therefore, their color quality suffers. Hence, to improve the color quality and predictability of printing inks and other coatings, it is desirable to produce synthetic color pigments which excel in their optical colorimetric and electrokinetic properties by being of

- narrow size distribution (monodispersed)
- identical shape (spherical)
- identical bulk property
- identical surface electrical properties (directly or through additives).

Heretofore, such uniform synthetic pigment particles have been difficult to manufacture in a controllable fashion. For example, the article by A. Tentorio, E. Matijevic and J. Kratochvil in J. Colloid Interface Sci. 26, 62 (1986) describes small dye-containing particles, such as aluminum hydrous oxide into which Mordant Blue 3 was incorporated. In another article, Gutoff and Swank (AIChE Symposium Series No. 193, Vol. 76 (1980) p.43-51), organic dyes soluble in organic solvents were precipitated as spherical particles by addition of water. In still another work by Winnik and Keoshkerian (U.S. Patent 4,877,451, October 31, 1989), ink jet inks were prepared by binding dyes to surface modified silica particles. Other ink jet inks are also known; see, for example, U.S. Patents 4,880,432; 4,197,135; 4,210,916; 4,566,908; 4,689,078 and 4,705,567. Each of the above disclosures is included herein by reference.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention aims to provide a method of making synthetic, monodispersed color pigments whose particles are uniform in terms of geometry, composition and functional

scope of the invention will be indicated by the claims.

According to this invention, specific procedures have been devised which allow controlled production of synthetic color pigments of the desired color hue or optical density coupled with outstanding color purity.

The present invention has application to the coloration of a variety of different media such as inks, toners, paints, fibers, plastics and pigmented surface coatings. However, we will describe the invention specifically with reference to thermoplastic printing inks of the type used in the printing process detailed in the above-referenced application.

As described there, the pigment particles are uniformly and densely embedded in a polymer carrier material. In the course of the printing process, the carrier material is melted at an elevated temperature, and the molten ink is attracted by electrostatic fields emanating from an intermediate printing element, and eventually deposited image-wise in a dot pattern onto a printing substrate such as paper, where it solidifies and fuses instantaneously, due to a quick exchange of thermal energy with the substrate. The acceptability of the resultant printing depends upon the fidelity, in response to a digital input, of the final visual color impression derived from different superimposed multilayer ink deposits on the substrate, residing congruently on each print dot and acting visually in concert.

The acceptability of the congruent printing result depends on the transparency of the ink, as each color layer acts virtually as a filter absorbing or transmitting a band of light frequencies whose transmission window must meet certain stringent spectral requirements, particularly with regard to the other conjunctively acting color layers, the sum of which can product a "pure color" or, conversely, a "dirty color".

The acceptability of the printed result depends furthermore on the range of densities obtainable throughout the printed image, preferably ranging from 0 to 2.0 for each color,

-7-

opacity or hiding power of the particles may be of some importance. Either of these characteristics can be designed into the pigments made in accordance with the techniques described herein.

As will be described in more detail later, the pigment particle cores are colloids usually produced by precipitation from supersaturated solutions. To produce pigments, organic dyes can be added during the formation of precipitates or the dyes can be reacted directly with the already formed cores or with cores coated with shells of different chemical composition. The so-produced pigments can be treated further to control properties such as the light, chemical and solvent fastness of the colloidal pigment, as well as its dispersibility in nonpolar media, such as polymer melt carriers. In a similar fashion, the surface charge of the pigment particles can be controlled and modified by using an appropriate charge control agent or by polymer coating so that the particles will respond, with the surrounding polymer carrier material, to the electric fields emanating from an image cylinder of a printer of the type described in the above-identified copending application.

As will become apparent, the process conditions (i.e. time, temperature, reactant concentrations, etc.) during the formation of the cores and shells comprising the pigment particles can be controlled very closely. As a result, the size, color, and other physical properties of those particles can be made quite uniform and repeatable enabling high volume production of the pigments.

The polymer carrier material used with our pigments is designed to meet the necessary chemical (thermoplastic), dielectric (permittivity), thermal (glass transition and melting temperature), optical (transmission, refractive index), and viscoelastic (molecular weight distribution) properties for the particular application, e.g. printing ink or paint. With respect to the latter application, the benefits of the present

-9-

pigments made according to the invention;

FIG. 8 is a chromaticity diagram relating to the FIG. 7 pigments;

FIGS. 9 and 10A to 10L show the transmittance spectra of other pigments made according to the invention;

FIG. 11 is a chromaticity diagram for the pigments represented in FIGS. 10A to 10L, and

FIG. 12 is a diagrammatic view of a process line for making color pigments according to this invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

FIGS. 2A and 2B as well as FIGS. 4A and 4B show ink pigment particles made by our method. As seen there, the pigment particles are spherical and of uniform size in contrast to those of the commercial prior pigment shown in FIGS. 1A to 1D.

Those characteristics are due primarily to the mode of forming applicants' pigment particles, one of which suitable for a subtractive color ink, is idealized in FIG. 3A. The particle shown there and indicated generally at 10 has a central core 12 which effectively determines the overall size and shape of the particle. Core 12 may be of silica or one of the other materials described herein. Surrounding core 12 is a color layer 14 of a dye or dye mix which imparts a selected color or hue to each particle.

As will be described in the following examples, the surface of core 12 may be treated to provide a zone or layer 16 between the core and the dye layer 14 to encourage and optimize the formation of the dye layer on the core. Also, the pigment particle may be subjected to various surface treatments to form one or more layers 18 surrounding the dye layer to control factors such as light and chemical fastness, electrical charge on the particle, and the like.

FIG. 3B illustrates an idealized color pigment particle 10 having high opacity and useful, for example, in a paint

dehydrated ethanol are added to the solution to obtain, after a few minutes, a milky white dispersion. The colloidal dispersion is kept overnight at 40°C without stirring to complete the reaction.

Example A.1.2

Monodispersed silica particles of $0.16 \pm 0.02 \mu\text{m}$ in diameter (FIG. 4B) are obtained by aging a solution consisting of 0.045 l TEOS, 0.30 l dehydrated ethanol, 0.23 l distilled water, and 0.03 l of a 30 wt% solution of ammonium hydroxide at 40°C for 1 h under mild stirring. The so-obtained silica dispersion is diluted at a ratio of 1:1 with deionized water and distilled at 80 to 90°C to recover ethanol.

Example A.1.3

The recycled ethanol from Example A.1.2, obtained by distillation of a diluted silica dispersion, is used to produce silica, $0.10 \pm 0.03 \mu\text{m}$ in diameter, by aging at 40°C for 1 h, a solution consisting of 0.5 l recycled ethanol, 0.003 l ammonium hydroxide (30 wt%), 0.07 l water, and 0.04 l TEOS.

Before the particles are separated by centrifugation at 9000 rpm to produce a dry powder, the dispersion is diluted with water at a 1:1 ratio and the mixture is distilled at 80 to 90°C to recover ethanol. After distillation, the concentrated aqueous dispersion is treated with diluted nitric acid to lower the pH from 8.8 to 7.5, and then reactants are added to yield a solution consisting of $0.001 \text{ mol dm}^{-3}$ potash alum ($\text{KAl}(\text{SO}_4)_2$), $0.002 \text{ mol dm}^{-3}$ aluminum nitrate ($\text{Al}(\text{NO}_3)_3$), and 0.2 mol dm^{-3} urea. The so-prepared final dispersion is then aged at 90°C for 40 min. This treatment with aluminum compounds destabilizes the silica dispersion so that the solids may be separated easily from the mother liquor either by sedimentation overnight, or by centrifugation, e.g. at 2000 rpm, or by filtering using a $0.45 \mu\text{m}$ pore size membrane. After being thoroughly washed with distilled water, the powder is redispersed easily in water and stored in Nalgene polypropylene bottles. The final concentration of the purified silica

-13-

ethanol/water (10 vol%) media. All stock solutions were filtered through 0.2 μm pore size membranes.

The so-prepared solutions of dyes are mixed with core particles to obtain pigments. The pigment particles are dispersed in ethanol, followed by ultrasonication and centrifuging. This procedure is repeated several times in order to establish the extent of dye leaching, if any, from the particles.

B.1 Cationic Dyes on Silica Cores

The amount of cationic dyes adsorbed on silica cores made as described above depends on the molecular structure of the dyes and on the pH of the solutions, which influence the surface charge of SiO_2 ; see M.M. Allingham et al., 8 J. Appl. Chem. 108 (1958). As a rule, the uptake of dye molecules increases gradually as the solution pH becomes higher. The extents of different dyes adsorbed on silica particles varies according to their molecular orientations and dye aggregations on the surface. As shown in FIG. 6, the extent of dye adsorbed on silica in water at a pH of approximately 9 is in the order: Basic Violet 14 (BV14) > Basic Violet 4 (BV4) > Basic Yellow 1 (BY1) > Basic Blue 9 (BB9) > Basic Green 5 (BG5).

B.2 Anionic Dyes on Silica Cores

In order to prepare silica cores containing anionic dyes, the silica cores are coated with a first shell of an inorganic coating material which promotes the fixation of the anionic dye; see shell 16 in FIG. 3A. Among the several inorganic compounds, shown in the following Table I, aluminum hydrous oxide $\text{Al}(\text{OH})_3$ is found to be a most efficient substrate for the dye-aluminum chelating complexes.

Exact formulations for the incorporation of anionic dyes are offered in the examples below. The dye fixing may be achieved by adsorption or by incorporation, as follows:

Example B.2.1 Adsorption Method

A 500 cm^3 dispersion of silica (20 g dm^{-3}) is mixed with 30 cm^3 of an urea stock solution (8.0 mol dm^{-3} in a constant

-15-

chelating properties, such as those containing o,o'-dihydroxy azo or salicylic groups in their structures are used. Based on the extent of the dye fixation, as determined by the appearance of color, they may be classified into two groups A and B. The dyes of group A are readily incorporated in the aluminum hydrous oxide layer or shell by either of the described procedures. With the dyes of group B, the colors of the pigments obtained by Incorporation are much weaker than those prepared by Adsorption. The formation of dye aggregates and/or dehydration of the alumina layer appear to promote dye fixations in the latter case. Examples of the dyes of the two groups that may be used in our pigment syntheses are:

Group A

Acid Blue (AB) and 249

Acid Red (AR) 66

Mordant Blue (MB) 3, 9 and 10

Solvent Yellow (SY) 21

Solvent Red (SR) 8

Solvent Black (SB) 35

Direct Yellow (DY) 11

Group B

Acid Yellow (AY) 1, 29 and 99

Acid Blue (AB) 40, 45 and 93

Acid Red (AR) 73 and 183

Acid Violet (AV) 7 and 9

Acid Black (AB) 2

Mordant Red (MR) 29

FIG. 7 gives the transmittance spectra of eight pigments labelled A to H prepared by the Incorporation method and for which the corresponding chromaticity data are shown in FIG. 8. Obviously, by attaching different functional dyes to the alumina shells of the silica particles, it is possible to obtain pigments of varying optical properties.

B.3 Anionic Dyes on Yttrium Basic Carbonate and Aluminum Hydrous Oxide Cores

In order to prepare the said particles containing anionic dye molecules, the corresponding reactants (metal salts and urea) and dye solutions of appropriate concentrations are mixed to give a constant final volume and then aged at elevated temperatures for a desirable period of time.

ranging from 0.1×10^{-3} to 0.2×10^{-3} mol dm⁻³ in concentration.

The particle size of pigments, prepared by coprecipitation as described above, differs in most cases from the size of the core particles obtained under the same conditions in the absence of dyes. To obtain uniform pigments, adsorption of anionic reactive dyes on pre-existing particles is carried out for the sols obtained from Example A.2.1 or A.2.2.

Example B.3.4

Adsorption of anionic dyes is conducted by the addition of 5 g of the dried powders of yttrium basic carbonate of Example A.2.1 or aluminum hydrous oxide of Example A.2.2 to aqueous dye solutions (100 cm⁻³) of known concentrations (0.1×10 to 1.0×10^{-3} mol dm⁻³). The dispersions are kept in an ultrasonic bath for 5 min and the resulting colored particles are then separated by centrifugation at 3000 rpm for 20 min and washed several times with distilled water.

C. Protective Coatings of Pigments

The pigment particles can be further coated by inorganic or organic compounds in order to improve pigment stability (e.g., tolerance of heat and the action of solvents), prevent dye leaching, control surface charge, minimize alumina dissolution and increase compatibility with the polymer substrate; see layer 18 in FIG. 3A. A variety of coating systems may be used for these purposes. Preferably, polymer coatings are used to insure a uniform non-porous coverage of the pigment particles and, in some cases, to introduce an electrical charge.

Example C.1

The pigment powder (10 g dm⁻³) is first dispersed in 0.5 l water which is then admixed with a 5 cm³ styrene or methyl methacrylate monomer. After the addition of 0.1 cm³ of azobis-isobutyronitrile and 0.1 sodium bicarbonate, the dispersion is aged at 65°C for 1 h under gentle stirring. The floating pigment particles are then separated by skimming and repeatedly washed with ethanol. A small amount of a drying agent (e.g.,

-19-

particles by hydrolysis and precipitation of titanyl surface (TiOSO_4) to form a layer of titanium hydrous oxide, which may be calcined to form titania. For this, a stock solution of 0.2 mol dm^{-3} TiOSO_4 is prepared and filtered through a membrane having a pore size of 0.2 micrometer. This solution is added to an aqueous dispersion of prepared cores. The uniformity of the coating is affected by the initial and final pH values of the dispersion, the correct ratio and surface treatment of the core particles, the rate of addition at the TiOSO_4 stock solution, the degree of stirring and the reaction volume.

The coated particles are recovered from the reaction mixture by filtering. The collected particles are then washed with distilled water until the supernatant solution reaches pH 4-5. The particles may then be redispersed in water with the addition of a reactant such as a diluted ($0.0001 \text{ mol dm}^{-3}$) solution of NaOH. After filtration and repeated washings, the particles may then be dried and calcined (e.g., at 1000°C) to form opaque whitener shells 19 on the core particles. Then, if desired, the particles may be color coated as described above.

E. Polymer Based Carrier

Generally, the carrier for the pigments described herein should be a clear thermoplastic polymer. Preferably, the polymer should have substantially the same index of refraction as the pigment and the pigment should be dispersed uniformly in the carrier. Resultantly, when the carrier is in its solid state, the combination of pigment and carrier results a highly transparent, thermoplastic colored article which can be formed in a variety of colors, sizes and shapes. On the other hand, when the carrier is in its liquid state, the combination can be applied as a coating to hide and/or to decorate the surfaces of substrates or to produce printed image patterns or characters thereon.

In the case of inks, the polymer carrier for the pigment plays an important role in (a) ink transfer; (b) ink purity in color mixing; and (c) light transmission and glossy appearance

-21-

product produced during each stage of the process is very predictable. For example, the pigment cores will all have essentially the same composition, size and shape. Also, since the dye or dye mix is prepared before being applied to the cores and is adsorbed or incorporated into or onto the cores under controlled conditions, all of the pigment particles will have exactly the same color and hue. The same is true with respect to the other functional shells that are applied to the cores.

F. Production Process and Apparatus

Pigments may be prepared as above on a production line capable of performing the necessary synthesis steps. One such line for producing pigments with silica cores is illustrated in FIG. 12.

The initial ingredients, i.e. TEOS, NH_4OH , H_2O and alcohol may be combined in reactor 20 to form silica cores according to Examples A.1.1 to A.1.3. Core particles are separated from the mixture and the solvent (or portions thereof) may be recovered for reuse in a distillation stripper 22 which returns solvent fractions to reactor 10 via a condenser 24 and a holding tank 26. Distilled water to dilute the silica dispersion may be introduced at the input to stripper 22.

After distillation, the concentrated silica dispersion is fed to a rotary filter 28 where it is continuously filtered and may be mixed with distilled water until the pH is lowered sufficiently to accommodate further processing. The silica dispersion is then fed to a reactor 32 where the KAlSO_4 , $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ and urea reactants may be mixed and added to prepare the silica core particles to receive dye as described above. The treated particles are then washed and filtered in a rotary filter 34 and dried in a dryer 36.

Following redispersion in distilled water, the treated particles are introduced into a dye adsorber vessel 38 which receives dye solution as described in section B.1 or B.2 above.

-23-

CLAIMS

1. A method of making color pigment comprising the steps of
preselecting the desired size, shape, and color value of a
wanted pigment;
precipitating monodispersed colloidal core particles
having said desired size and shape from a first solution, and
applying the exact amount of dye material to said core
particles from a second solution to achieve said desired color
value.
2. The method defined in claim 1 wherein the precipitating
step comprises hydrolyzing TEOS in a solvent including alcohol,
water and ammonia so as to precipitate core particles of
silica.
3. The method defined in claim 2 wherein
the dye material is selected to be cationic, and
the dye material is applied by adsorbing the dye into said
core particles.
4. The method defined in claim 2 including the steps of
applying shells of inorganic fixation material to the core
particles prior to applying said dye material, and
applying an anionic dye material to the core particles by
adsorbing or incorporating it into said shells.
5. The method defined in claim 4 wherein aluminum hydrous
oxide is applied as the inorganic fixation material.
6. The method defined in claim 1 and including the additional
step of applying an electric charge control agent to the
surfaces of the pigment.

properties, and

the dye material is applied by adding it to the potash alum and aluminum nitrate and urea during the precipitating step.

16. The method defined in claim 15 including the additional step of applying an electric charge control agent to the surfaces of the pigment.

17. The method defined in claim 1 wherein an organic dye material is applied to the core particles, and

including the additional step of applying an electric charge control agent to the surfaces of the pigment.

18. The method defined in claim 1 including the additional step of applying a layer of high opacity material to the core particles prior to applying said dye material.

19. The method defined in claim 18 wherein the high opacity material applied is titania.

20. The method defined in claim 1 and including the additional step of dispersing the pigment in a clear polymer carrier medium having substantially the same index of refraction as the pigments enabling production of a highly transparent colored article.

21. The method defined in claim 13 and including the additional step of dispersing the pigment in a clear polymer carrier medium having the same index of refraction as the pigment to form a coating supply from which a field strength-proportional amount of the supply can be extracted by an electric field emanating to the supply.

-27-

30. A synthetic color pigment comprising myriad substantially identical monodispersed colloidal core particles, and color shells on the core particles consisting of dye material from the same dye batch.

31. The pigment defined in claim 30 and further including an electric charge control agent on the coated surfaces of the dyed particles.

32. The pigment defined in claim 30 wherein
the core particles are substantially spherical and are
of an inorganic material, and
the color shells are of an organic dye material.

33. The pigment defined in claim 32 wherein the core particle material is selected from the group consisting of silica, ammonium hydrous oxide and yttrium basic carbonate.

34. The pigment defined in claim 32 wherein the dye material has chelating properties.

35. The pigment defined in claim 32 and further including nonporous stabilizing barrier surface coatings covering the color shells on the core particles.

36. The pigment defined in claim 30 and further including layers of opaque material on the core particles underneath the color shells.

37. The pigment defined in claim 36 wherein the opaque material is titania.

38. The pigment defined in claim 30 and further including a clear polymer carrier medium having the same index of refraction as the pigment and in which the pigment is dispersed

46. The paint material of claim 40 wherein each particle core is platelet-like.

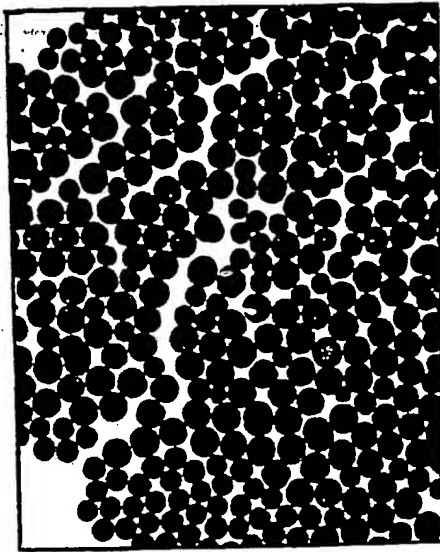


FIG.2A

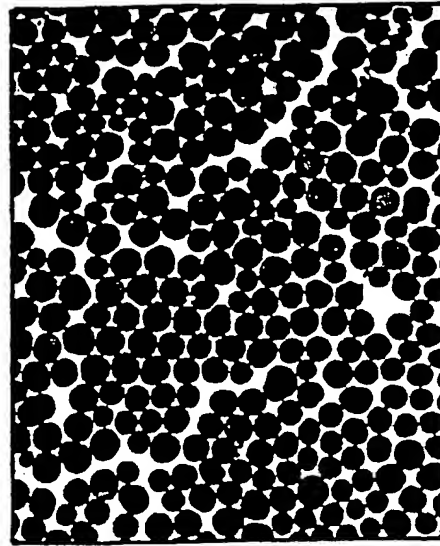


FIG.2B

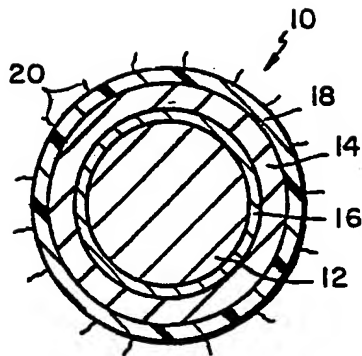


FIG.3A

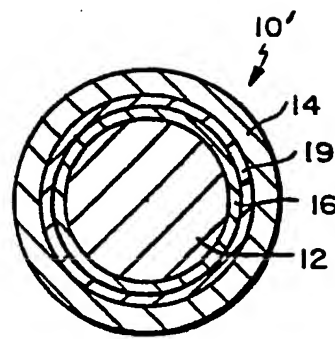


FIG.3B

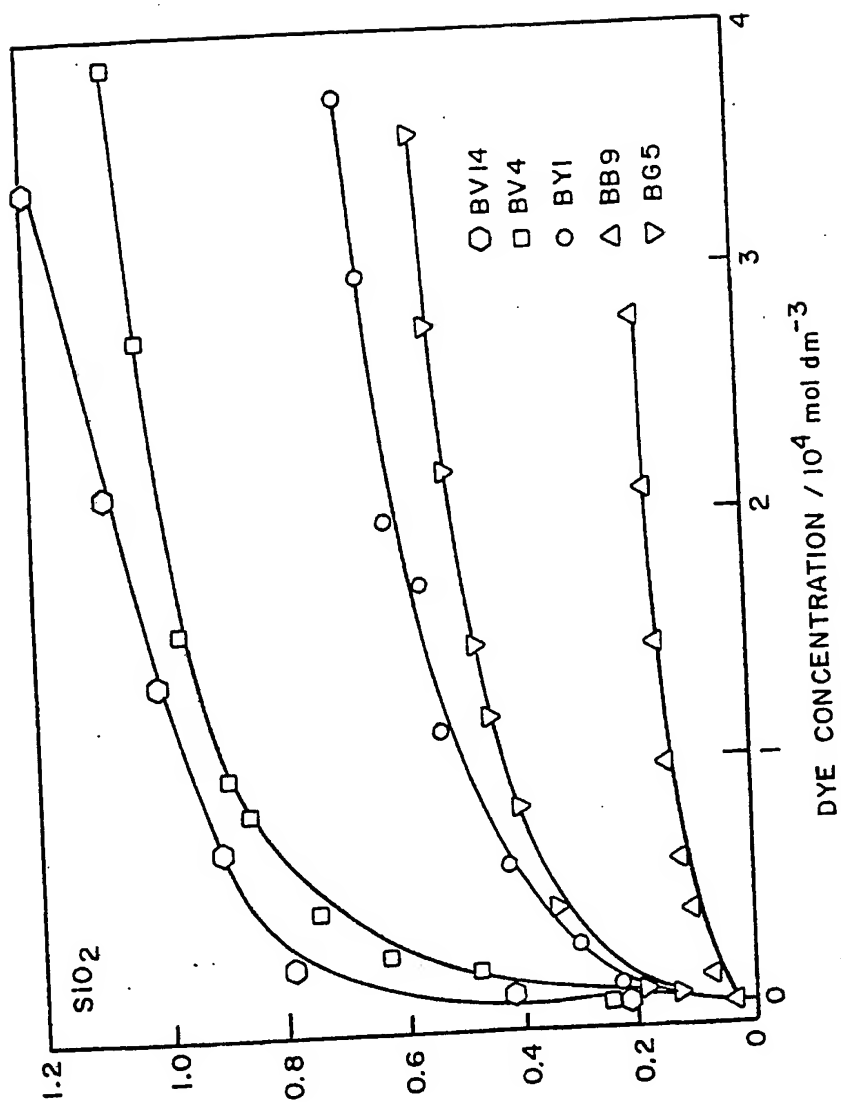


FIG. 6

DYE ADSORPTION
 $n_s / W (10^4 \text{ mol g}^{-1})$

SUBSTITUTE SHEET

6/12

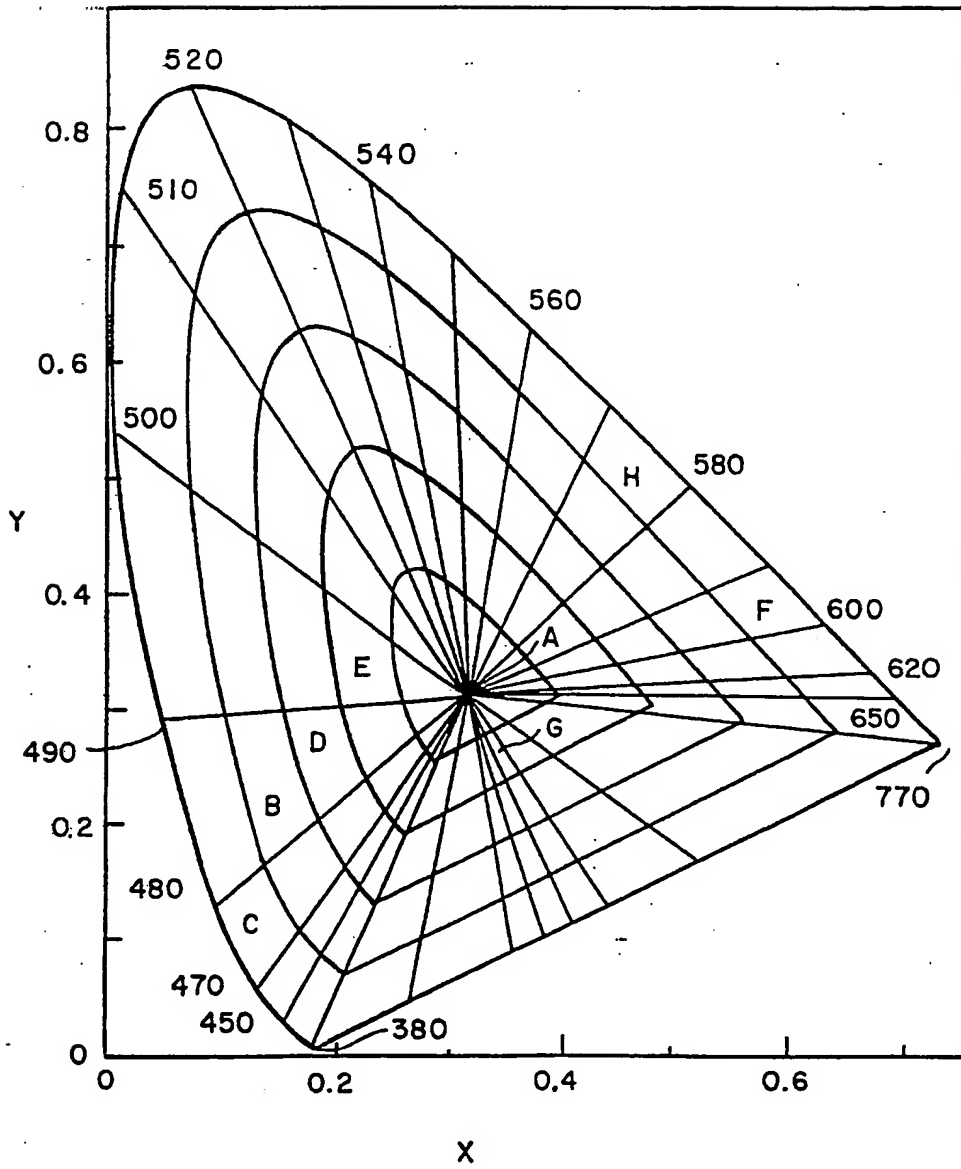
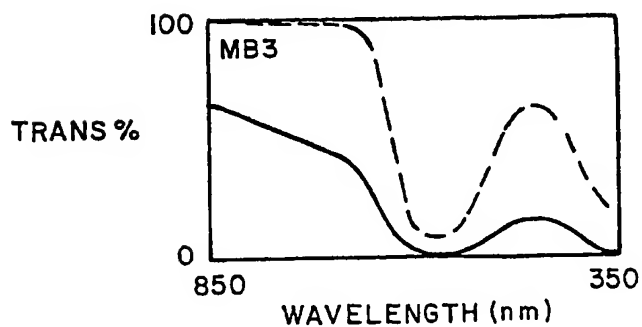
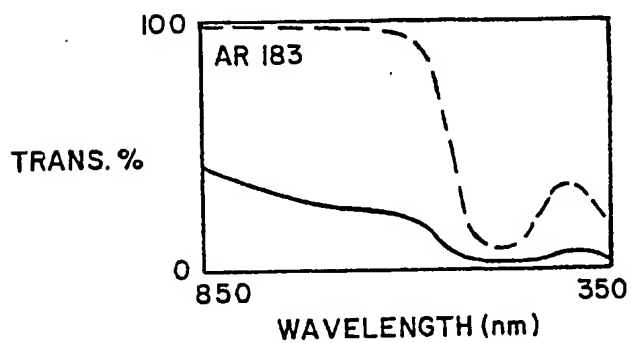
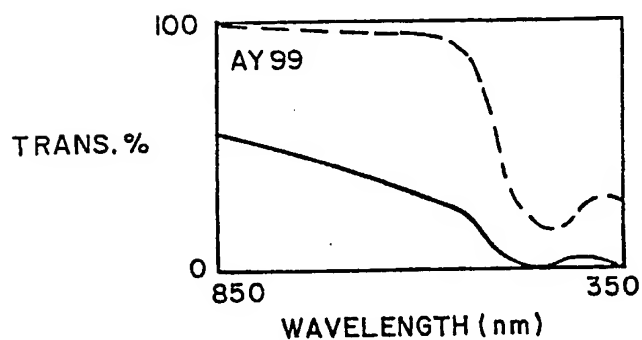
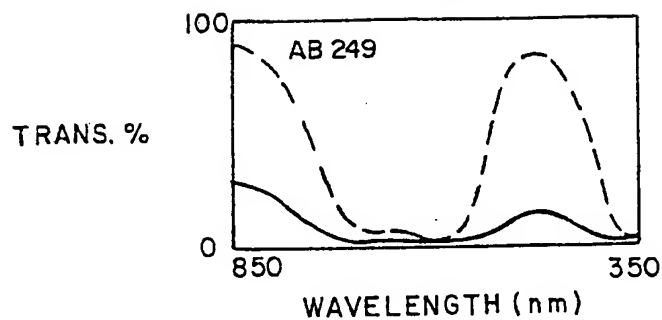


FIG. 8

SUBSTITUTE SHEET

8/12



10/12

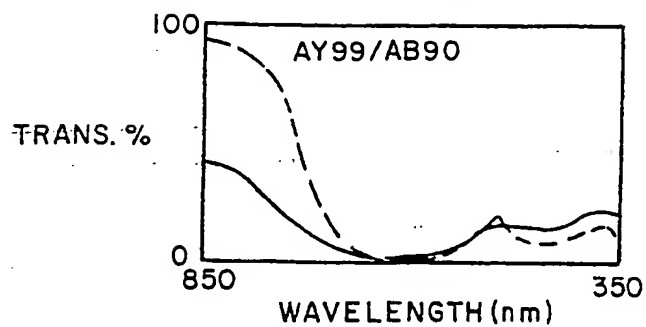


FIG. 10I

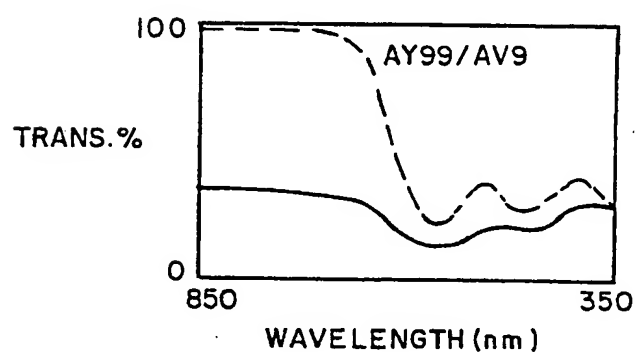


FIG. 10J

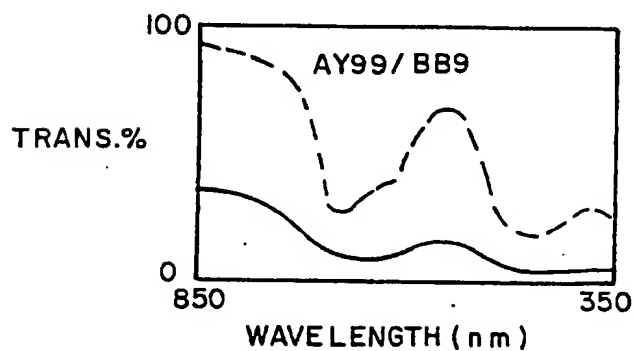


FIG. 10K

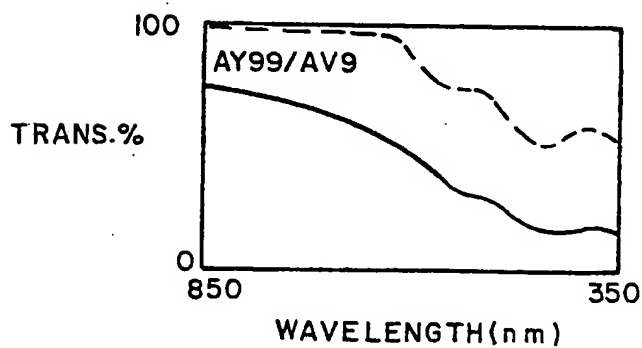


FIG. 10L

SUBSTITUTE SHEET

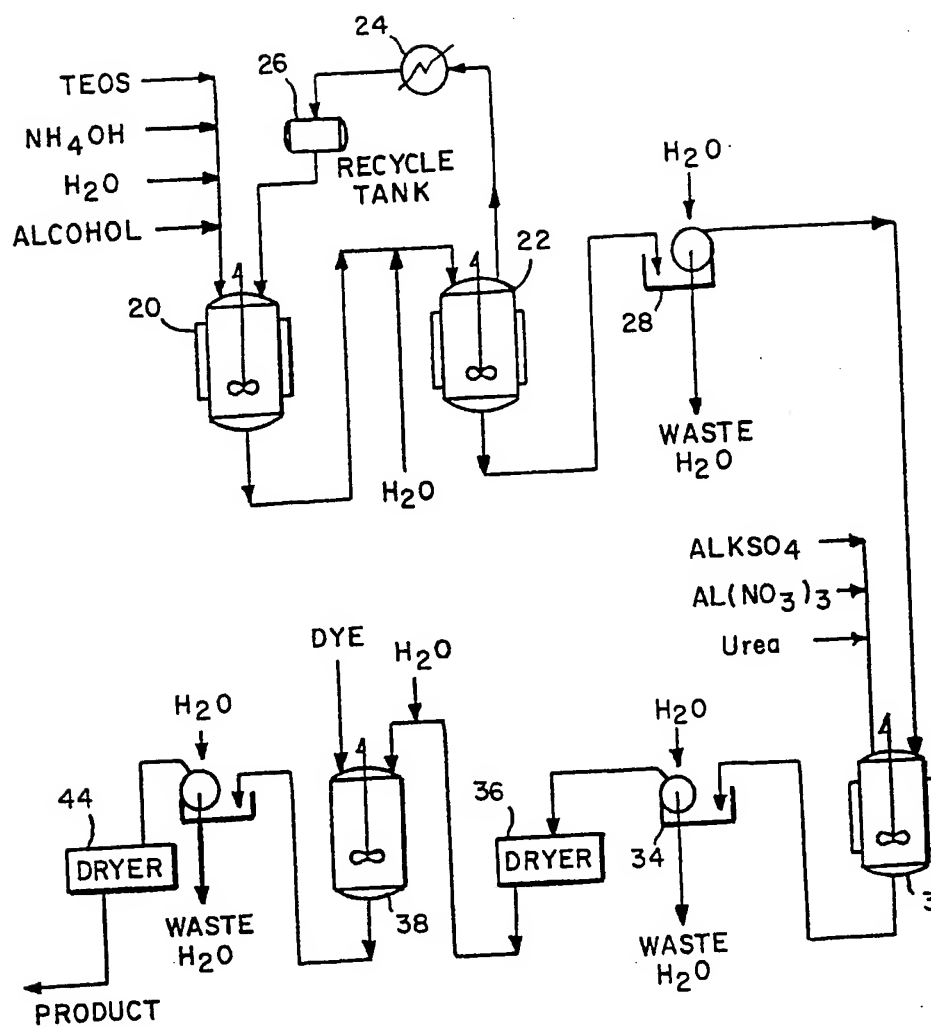


FIG.12

SUBSTITUTE SHEET

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, * with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
	GOVERNMENT page 127 C 537 * No. 63-137 966 (MITSUBISHI M.C. et al.) *	
A	US, A, 4 861 379 (IMAI et al.) 29 August 1989 (29.08.89), abstract; claims 3-8.	1-3, 14,30- 33
A	US, A, 4 523 953 (PAFFONI et al.) 18 June 1985 (18.06.85), abstract; claims 7-16.	1-3, 30-33

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)